ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir la rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Repatha 140 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 140 mg d'evolocumab dans 1 mL de solution.

Repatha est un anticorps monoclonal IgG2 humain produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

La solution est claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particules.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

Repatha est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Repatha est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

L'effet de Repatha sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé.

4.2 Posologie et mode d'administration

Avant de débuter le traitement par Repatha, certaines causes secondaires de l'hyperlipidémie ou de la dyslipidémie mixte (ex. : syndrome néphrotique, hypothyroïdie) doivent être exclues.

Posologie

Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte chez l'adulte
La dose recommandée de Repatha est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes.

Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans
La dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines de traitement, en l'absence de réponse cliniquement significative, la fréquence d'administration peut être portée à 420 mg toutes les deux semaines. Les patients sous aphérèse peuvent commencer le traitement à raison de 420 mg toutes les deux semaines afin de le faire correspondre à leur calendrier d'aphérèse.

Patients insuffisants rénaux
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ; voir la rubrique 4.4 pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2).

Patients insuffisants hépatiques
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère; voir la rubrique 4.4 pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée et sévère.

Patients âgés (≥ 65 ans)
Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Repatha chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies dans l'indication d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité de Repatha chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies dans l'indication d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Repatha doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les sites d'injection doivent être alternés et le produit ne doit pas être injecté dans des régions où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. Repatha ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

La dose de 420 mg une fois par mois ou toutes les deux semaines doit être administrée en utilisant trois seringues préremplies dans un délai de 30 minutes.

Repatha peut être auto-administré par le patient après avoir reçu une formation adéquate. L'administration de Repatha peut également être effectuée par des personnes formées à l'administration du produit.

Chaque seringue préremplie est à usage unique.

Pour plus d'instructions concernant l'administration, voir la rubrique 6.6 et le mode d'emploi fourni dans l'emballage.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance rénale

Les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (définie par un DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2) n'ont pas été étudiés (voir la rubrique 5.3). Repatha doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, une réduction de l'exposition totale à l'evolocumab a été observée, ce qui pourrait entraîner une diminution de l'effet sur la réduction du LDL-C. Par conséquent, une surveillance étroite peut être justifiée chez ces patients.

Les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'ont pas été étudiés (voir la rubrique 5.3). Repatha doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Caoutchouc naturel sec

Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie en verre contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), ce qui peut entraîner des réactions allergiques.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est considéré essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle n'a été réalisée avec Repatha.

L'interaction pharmacocinétique entre les statines et l'evolocumab a été évaluée lors des essais cliniques avec Repatha. Une augmentation d'environ 20 % de la clairance de l'evolocumab a été observée chez les patients traités conjointement par statines. Cette augmentation de la clairance, en partie médiée par les statines, accroît la concentration de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), ce qui n'a pas eu d'impact négatif sur l'effet pharmacodynamique de l'evolocumab sur les lipides. Aucun ajustement posologique de statines n'est nécessaire lorsqu'elles sont utilisées en association avec Repatha.

Aucune étude sur les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre Repatha et des médicaments hypolipémiants autres que des statines et l'ézétimibe n'a été menée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Repatha chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct ou indirect sur la reproduction (voir la rubrique 5.3).

Repatha ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état de santé de la patiente ne nécessite un traitement par evolocumab.

Allaitement

Aucune donnée n’est disponible concernant le passage de l’evolocumab dans le lait maternel humain.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d’interrompre l’allaitement soit d’interrompre le traitement/de s’abstenir de traiter par Repatha en prenant en compte le bénéfice de l’allaitement pour l’enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de l'evolocumab sur la fertilité humaine. Les études menées chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité avec un niveau d'exposition, objectivé par l’aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (ASC), bien plus élevé que chez les patients recevant de l'evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois (voir la rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Repatha n’a aucun effet ou qu’un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment rapportés au cours des essais pivots portant sur l'hypercholestérolémie primaire et sur la dyslipidémie mixte, aux doses recommandées, étaient une rhinopharyngite (4,8 %), une infection des voies respiratoires supérieures (3,2 %), des dorsalgies (3,1 %), des arthralgies (2,2 %), la grippe (2,3 %), et des nausées (2,1 %). Le profil de sécurité dans la population présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote était cohérent avec celui démontré au sein de la population atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte.

Tableau résumé des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés lors des essais pivots contrôlés menés chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire, de dyslipidémie mixte et chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le tableau 1 ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

Tableau 1. Effets indésirables observés sous Repatha

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	Grippe	Fréquent
	Rhinopharyngite	Fréquent
	Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent
Affections du système immunitaire	Éruption cutanée	Fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgie	Fréquent
	Arthralgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection[1]	Fréquent

[1]Voir la rubrique Description de certains effets indésirables

Description de certains effets indésirables

Réactions au site d'injection
Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient un érythème, une douleur et une ecchymose au site d'injection.

Population pédiatrique

Les données concernant l'administration de Repatha chez l'enfant sont limitées. Quatorze patients âgés de ≥ 12 à < 18 ans souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été inclus dans des études cliniques. Aucune différence en matière de tolérance n'a été constatée entre les patients adolescents et adultes dans le contexte de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

La sécurité et l'efficacité de Repatha au sein de la population pédiatrique atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte n'ont pas été établies.

Sujets âgés

Bien qu'aucun problème de sécurité n'ait été observé chez des patients de plus de 75 ans, les données sont limitées dans cette tranche d'âge.

Parmi les 6026 patients inclus dans des essais cliniques avec Repatha, 1779 (30 %) avaient ≥ 65 ans, et 223 (4 %) avaient ≥ 75 ans. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre ces patients et des patients plus jeunes.

Immunogénicité

Dans des études cliniques, 0,1 % des patients (7 patients sur 4846 atteints d'hyperlipidémie primaire et de dyslipidémie mixte, et aucun des 80 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote) traités par au moins une dose de Repatha ont développé des anticorps de liaison (4 d'entre eux présentaient une positivité transitoire). Chez les patients dont le sérum a été testé positif aux anticorps de liaison, la présence d'anticorps neutralisants a également été évaluée et aucun des patients ne présentait d'anticorps neutralisants. La présence d'anticorps de liaison anti-evolocumab n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou la sécurité de Repatha.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun effet indésirable n'a été observé dans les études menées chez l'animal à des expositions pouvant être jusqu'à 300 fois supérieures à celles des patients traités par Repatha à raison de 420 mg une fois par mois.

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage de Repatha. En cas de surdosage, il convient de traiter les symptômes et de mettre en place des mesures de soutien si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents modifiant les lipides, Code ATC : C10AX13

Mécanisme d'action

L'evolocumab se lie de manière sélective à la PCSK9 et empêche sa forme circulante de se lier au récepteur des lipoprotéines de faible densité (LDLR) situé à la surface des cellules hépatiques, empêchant ainsi la dégradation du LDLR induite par la PCSK9. L'augmentation des taux de LDLR hépatiques se traduit ainsi par une diminution du LDL-cholestérol sérique (LDL-C).

Effets pharmacodynamiques

Dans le cadre des essais cliniques, Repatha a permis de réduire les valeurs de PCSK9 non liée, de LDL-C, de cholestérol total (CT), d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a), et d'accroître les taux de HDL-C et d'ApoA1 chez des patients présentant une hypercholestérolémie primaire et une dyslipidémie mixte.

Une administration sous-cutanée unique de Repatha de 140 mg ou de 420 mg a entraîné une suppression maximale de la PCSK9 non liée circulante en 4 heures, suivie d'une réduction du taux de LDL-C atteignant un nadir moyen aux jours 14 et 21, respectivement. Les modifications des taux de PCSK9 non liée et de lipoprotéines sériques étaient réversibles lors de l'interruption du traitement par Repatha. Aucune augmentation des taux de PCSK9 non liée ou de LDL-C au-dessus de la valeur initiale n'a été observée au cours de la période de sevrage de l'evolocumab, ce qui suggère qu'aucun mécanisme de compensation visant à accroître la production de PCSK9 et de LDL-C ne se met en œuvre pendant le traitement.

Les administrations sous-cutanées de 140 mg toutes les deux semaines et de 420 mg une fois par mois étaient équivalentes en termes de réduction moyenne du taux de LDL-C (moyenne des semaines 10 et 12) se traduisant par une baisse de 57 à 72 % par rapport à la valeur initiale versus placebo. Le traitement par Repatha a entraîné une réduction similaire du taux de LDL-C lorsqu'il était utilisé seul ou en association avec un autre traitement hypolipémiant. L'effet de la réduction du taux de LDL-C est maintenu ; la plus longue durée mesurée était de 112 semaines.

Efficacité clinique dans les cas d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte

Une réduction du taux de LDL-C d'environ 55 % à 75 % a été obtenue avec Repatha dès la semaine 1 et maintenue pendant le traitement à long terme. La réponse maximale était généralement obtenue en 1

à 2 semaines après administration de la dose (140 mg toutes les deux semaines et 420 mg une fois par mois).

Chez 80 à 85 % des patients traités par l'une ou l'autre de ces deux doses, Repatha a démontré une réduction ≥ 50 % du taux de LDL-C (moyenne des semaines 10 et 12). Jusqu'à 99 % des patients traités par l'une ou l'autre de ces deux doses de Repatha ont atteint un taux de LDL-C < 2,6 mmol/L et jusqu'à 95 % d'entre eux sont parvenus à un taux de LDL-C < 1,8 mmol/L (moyenne des semaines 10 et 12).

À l'une ou l'autre de ces deux doses, Repatha était efficace dans tous les sous-groupes par rapport au placebo et à l'ézétimibe, sans qu'aucune différence notable ne soit observée entre les sous-groupes quels que soient l'âge, l'origine ethnique, le sexe, la zone géographique, l'indice de masse corporelle, le niveau de risque tel que défini par le National Cholesterol Education Program, le tabagisme, les facteurs de risque de coronaropathie existants, les antécédents familiaux de coronaropathie précoce, le statut de tolérance au glucose (diabète de type 2, syndrome métabolique, ou aucune de ces deux pathologies), l'hypertension, la fréquence d'administration et le dosage des statines, le taux initial de PCSK-9 non liée, le taux initial de LDL-C et de TG.

Repatha a permis une réduction des valeurs de LDL-C, de non-HDL-C, d'Apo B, de CT ,de Lp(a), de VLDL-C, de TG, de CT/HDL-C et d'ApoB/ApoA1, et une augmentation du taux de HDL-C chez les patients atteints de dyslipidémie mixte.

Repatha était supérieur à l'ézétimibe en matière de réduction des valeurs de LDL-C, de cholestérol total CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de Lp(a), de CT/HDL-C et d'ApoB/ApoA1.

Association avec une statine, avec ou sans autre traitement hypolipémiant

LAPLACE-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle pendant 12 semaines chez 1896 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte, qui ont reçu Repatha en association avec une statine (rosuvastatine, simvastatine ou atorvastatine). Repatha a été comparé à un placebo pour les groupes rosuvastatine et simvastatine, et à un placebo et à l'ézétimibe pour le groupe atorvastatine.

Repatha a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo dans les groupes rosuvastatine et simvastatine et par rapport à un placebo et à l'ézétimibe pour le groupe atorvastatine ($p < 0,001$). Repatha a réduit de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a) et a accru le taux de HDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo dans les groupes rosuvastatine et simvastatine ($p < 0,05$) et a réduit de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1 et de Lp(a), par rapport au placebo et à l'ézétimibe dans le groupe atorvastatine ($p < 0,001$) (voir les tableaux 2 et 3).

RUTHERFORD-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre placebo, de 12 semaines, incluant 329 patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et traités par hypolipémiants. Repatha a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo ($p < 0,001$). Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a) et a accru les taux de HDL-C et d'ApoA1 entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo ($p < 0,05$) (voir le tableau 2).

Tableau 2 : Effets du traitement par Repatha comparé au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 (%, IC 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	CT/ HDL-C %	ApoB/ ApoA1 %
LAPLACE-2 (HDM) (ensemble des groupes sous rosuvastatine, simvastatine et atorvastatine)	140 mg Q2S (N = 555)	-72[b] (-75, -69)	-60[b] (-63, -58)	-56[b] (-58, -53)	-41[b] (-43, -39)	-30[b] (-35, -25)	-18[b] (-23, -14)	6[b] (4, 8)	-17[b] (-22, -13)	3[b] (1, 5)	-45[b] (-47, -42)	-56[b] (-59, -53)
	420 mg 1 x/mois (N = 562)	-69[b] (-73, -65)	-60[b] (-63, -57)	-56[b] (-58, -53)	-40[b] (-42, -37)	-27[b] (-31, -24)	-22[b] (-28, -17)	8[b] (6, 10)	-23[b] (-28, -17)	5[b] (3, 7)	-46[b] (-48, -43)	-58[b] (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HFHe)	140 mg Q2S (N = 110)	-61[b] (-67, -55)	-56[b] (-61, -51)	-49[b] (-54, -44)	-42[b] (-46, -38)	-31[b] (-38, -24)	-23[b] (-29, -16)	8[b] (4, 12)	-23[b] (-29, -15)	7[a] (3, 12)	-47[b] (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg 1 x/mois (N = 110)	-66[b] (-72, -61)	-60[b] (-65, -55)	-55[b] (-60, -50)	-44[b] (-48, -40)	-31[b] (-38, -24)	-16[b] (-23, -8)	9[b] (5, 14)	-17[b] (-24, -9)	5[a] (1, 9)	-49[b] (-54, -44)	-56[b] (-61, -50)

Légende : Q2S = une fois toutes les 2 semaines, HDM = hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte ; HFHe = hypercholestérolémie familiale hétérozygote ; [a] valeur $p < 0,05$ par comparaison avec le placebo. [b] valeur $p < 0,001$ par comparaison avec le placebo.

Patients intolérants aux statines

GAUSS-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre ézétimibe pendant 12 semaines, chez 307 patients intolérants aux statines ou ne tolérant pas une dose efficace de statine. Repatha a réduit significativement le taux de LDL-C par rapport à l'ézétimibe ($p < 0,001$). Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1 et de Lp(a), entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport à l'ézétimibe ($p < 0,001$) (voir le tableau 3).

Traitement en l'absence de statine

MENDEL-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle, contre placebo et ézétimibe pendant 12 semaines, évaluant Repatha chez 614 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. Repatha a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo et à l'ézétimibe ($p < 0,001$). Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1 et de Lp(a), entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport à un placebo et à l'ézétimibe ($p < 0,001$) (voir le tableau 3).

Tableau 3 : Effets du traitement par Repatha comparé à l'ézétimibe chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 (%, IC 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	CT/ HDL-C %	ApoB/ ApoA1 %
LAPLACE-2 (HDM) (tous les groupes sous atorvastatine)	140 mg Q2S (N = 219)	-43[c] (-50, -37)	-34[c] (-39, -30)	-34[c] (-38, -30)	-23[c] (-26, -19)	-30[c] (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7[c] (4, 10)	-2 (-9, 5)	7[c] (4, 9)	-27[c] (-30, -23)	-38[c] (-42, -34)
	420 mg 1 x/mois (N = 220)	-46[c] (-51, -40)	-39[c] (-43, -34)	-40[c] (-44, -36)	-25[c] (-29, -22)	-33[c] (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8[c] (5, 12)	-8 (-21, -5)	7[c] (2, 11)	-30[c] (-34, -26)	-42[c] (-47, -38)
GAUSS-2 (intolérants aux statines)	140 mg Q2S (N = 103)	-38[b] (-44, -33)	-32[b] (-36, -27)	-32[b] (-37, -27)	-24[b] (-28, -20)	-24[b] (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5[a] (2, 9)	-27[b] (-32, -23)	-35[b] (-40, -30)
	420 mg 1 x/mois (N = 102)	-39[b] (-44, -35)	-35[b] (-39, -31)	-35[b] (-40, -30)	-26[b] (-30, -23)	-25[b] (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30[b] (-35, -25)	-36[b] (-42, -31)
MENDEL-2 (traitement en l'absence de statine)	140 mg Q2S (N = 153)	-40[b] (-44, -37)	-36[b] (-39, -32)	-34[b] (-37, -30)	-25[b] (-28, -22)	-22[b] (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6[a] (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29[b] (-32, -26)	-35[b] (-39, -31)
	420 mg 1 x/mois (N = 153)	-41[b] (-44, -37)	-35[b] (-38, -33)	-35[b] (-38, -31)	-25[b] (-28, -23)	-20[b] (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4[a] (1, 7)	-28[b] (-31, -24)	-37[b] (-41, -32)

Légende : Q2S = une fois toutes les 2 semaines, HDM = Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte, [a] valeur p < 0,05 par comparaison avec l'ézétimibe, [b] valeur p < 0,001 par comparaison avec l'ézétimibe, [c] valeur p nominale < 0,001 par comparaison avec l'ézétimibe.

Efficacité à long terme dans les cas d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte

DESCARTES était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre placebo pendant 52 semaines, incluant 901 patients présentant une hyperlipidémie, traités par une modification de leur régime alimentaire seule, par atorvastatine, ou par une association atorvastatine-ézétimibe. Repatha 420 mg une fois par mois a réduit de manière significative le taux de LDL-C par rapport à la valeur initiale à 52 semaines par rapport au placebo (p < 0,001). Les effets du traitement ont été maintenus sur un an comme démontré par la baisse du taux de LDL-C entre la semaine 12 et la semaine 52. La réduction du taux de LDL-C entre la valeur initiale et la semaine 52 par rapport au groupe placebo était homogène entre tous les traitements de fond hypolipémiants optimisés pour réduire le taux de LDL-C et le risque cardiovasculaire.

Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a), et a augmenté les taux de HDL-C et d'ApoA1 à la semaine 52 par rapport au placebo (p < 0,001) (voir le tableau 4).

Tableau 4 : Effets du traitement par Repatha comparé au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 52 (%, IC 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	CT/ HDL-C %	ApoB/ ApoA1 %
DESCARTES	420 mg 1 x/mois (N = 599)	-59[b] (-64, -55)	-50[b] (-54, -46)	-44[b] (-48, -41)	-33[b] (-36, -31)	-22[b] (-26, -19)	-29[b] (-40, -18)	5[b] (3, 8)	-12[b] (-17, -6)	3[a] (1, 5)	-37[b] (-40, -34)	-46[b] (-50, -43)

Légende : [a] valeur p nominale < 0,001 par comparaison avec le placebo, [b] valeur p < 0,001 par comparaison avec le placebo.

OSLER et OSLER-2 sont deux études d'extension en ouvert (EEO), randomisées et contrôlées, actuellement en cours, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de Repatha chez des patients ayant terminé le traitement dans le cadre d'une étude « parent ». Dans chaque étude d'extension, les patients étaient randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir soit Repatha et le traitement standard (groupe evolocumab), soit le traitement standard seul (groupe témoin) pendant la première année de l'étude. À la fin de la première année (semaine 52 dans l'étude OSLER et semaine 48 dans l'étude OSLER-2), les patients pouvaient recevoir un traitement par Repatha seul ;

pendant cette période, tous les patients pouvaient recevoir Repatha en ouvert soit pour quatre années supplémentaires (OSLER), soit pour une année supplémentaire (OSLER-2).

Au total, 1324 patients ont participé à l'étude OSLER. Repatha 420 mg une fois par mois a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la semaine 12 et la semaine 52 par rapport au groupe témoin (valeur p nominale < 0,001). Les effets du traitement ont été maintenus pendant plus de 124 semaines comme démontré par la réduction du taux de LDL-C entre la semaine 12 de l'étude parent et la semaine 112 de l'extension en ouvert. Au total, 2928 patients ont été inclus dans l'étude OSLER-2. Repatha a réduit significativement le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la semaine 12 par rapport au groupe témoin (valeur p nominale < 0,001). Les effets du traitement ont été maintenus comme démontré par la réduction du taux de LDL-C entre la semaine 12 et la semaine 24 de l'EEO. Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT , d'ApoB, non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a), et a augmenté les taux de HDL-C et d'ApoA1 entre la valeur initiale et la semaine 52 dans l'étude OSLER, entre la valeur initiale et la semaine 24 dans l'étude OSLER-2, par rapport au groupe témoin (p < 0,001). Le taux de LDL-C et les autres paramètres lipidiques sont revenus aux valeurs initiales mesurées au début des études OSLER ou OSLER-2 dans les 12 semaines suivant l'arrêt du traitement par Repatha, sans signe de rebond.

L'étude TAUSSIG est une étude d'extension multicentrique menée en ouvert, d'une durée de 5 ans actuellement en cours, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de Repatha, comme traitement adjuvant à d'autres traitements hypolipémiants, chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère, notamment l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Au total 102 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère et 96 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été inclus dans l'étude TAUSSIG. Tous les patients de l'étude ont été initialement traités par Repatha 420 mg une fois par mois, à l'exception de ceux traités par aphérèse lors de l'inclusion, qui ont commencé par recevoir Repatha 420 mg toutes les deux semaines. La fréquence d'administration chez les patients non traités par aphérèse a pu être augmentée à 420 mg toutes les deux semaines selon la réponse observée (taux de LDL-C et de PCSK9). L'utilisation à long terme de Repatha a démontré un effet thérapeutique durable prouvé par la réduction du taux de LDL-C chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère (tableau 5).

Les modifications des autres paramètres lipidiques (CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C et ApoB/ApoA1) ont également démontré l'effet durable de l'administration de Repatha sur le long terme chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère.

Tableau 5 : Effet de Repatha sur le taux de LDL-C chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère – modification médiane en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 36 de l'EEO

Population de patients (N)	Semaine 12 de l'EEO (n = 16)	Semaine 24 de l'EEO (n = 8)	Semaine 36 de l'EEO (n = 5)
HF sévère (N = 102)	-47	-45	-48

Légende : EEO = étude d'extension en ouvert, N (n) = nombre de patients évaluables (N) et patients dont les taux de LDL étaient disponibles lors d'une visite spécialement prévue (n) pour l'ensemble d'analyse intermédiaire de l'hypercholestérolémie familiale sévère

La pertinence clinique, y compris la sécurité à long terme, d'un taux durablement très bas de LDL-C (en l'occurrence < 0,65 mmol/L [< 25 mg/dL]) n'a pas encore été établie. Les données disponibles démontrent qu'il n'existe aucune différence significative sur le plan clinique entre les profils de sécurité des patients dont les taux de LDL-C sont inférieurs à 0,65 mmol/L et ceux présentant des taux de LDL-C plus élevés, voir la rubrique 4.8.

Efficacité clinique dans les cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote

L'étude TESLA était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre placebo pendant 12 semaines, chez 49 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote âgés de 12 à 65 ans. Repatha 420 mg une fois par mois, en complément à d'autres traitements hypolipémiants (ex. : statines, chélateurs des acides biliaires), a diminué significativement les taux de LDL-C et d'ApoB à la semaine 12 par rapport au placebo ($p < 0,001$) (tableau 6). Les modifications des autres paramètres lipidiques (CT, non-HDL-C, CT/HDL-C et ApoB/ApoA1) ont également démontré l'effet thérapeutique de l'administration de Repatha chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Tableau 6 : Effets du traitement par Repatha comparé au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 12 (%, IC à 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	CT/ HDL-C %	ApoB/ ApoA1 %
TESLA (HFHo)	420 mg 1 x/mois (N = 33)	-32[b] (-45, -19)	-30[a] (-42, -18)	-23[b] (-35, -11)	-27[a] (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0.1 (-9, 9)	0.3 (-15, -16)	-26[a] (-38, -14)	-28[a] (-39, -17)

Légende : HFHo = hypercholestérolémie familiale homozygote ; [a] valeur p nominale < 0,001 par comparaison avec le placebo ; [b] valeur p < 0,001 par comparaison avec le placebo.

Efficacité à long terme dans les cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote

Dans l'étude TAUSSIG, l'utilisation à long terme de Repatha a démontré un effet thérapeutique durable mis en évidence par la réduction du taux de LDL-C chez environ 20 à 30 % des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote non traités par aphérèse et chez environ 15 à 25 % des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote traités par aphérèse (tableau 7). Les modifications des autres paramètres lipidiques (CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C et ApoB/ApoA1) ont également démontré l'effet durable de l'administration de Repatha sur le long terme chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Les réductions du taux de LDL-C et les modifications des autres paramètres lipidiques chez 13 patients adolescents (âgés de ≥ 12 à < 18 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote étaient comparables à celles observées dans la population globale des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote.

Tableau 7 : Effet de Repatha sur le taux de LDL-C chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote – modification moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 36 de l'EEO

Population de patients (N)	Semaine 12 de l'EEO	Semaine 24 de l'EEO	Semaine 36 de l'EEO
HFHo (N = 96)	-20 (n = 70)	-23 (n = 46)	-24 (n = 30)
Non traités par aphérèse (N = 65)	-22 (n = 46)	-24 (n = 33)	-24 (n = 27)
Traités par aphérèse (N = 31)	-17 (n = 24)	-20 (n = 13)	-21 (n = 3)

Légende : EEO = étude d'extension menée en ouvert. N (n) = nombre de patients évaluables (N) et patients dont les taux de LDL étaient disponibles lors d'une visite spécialement prévue (n) pour l'ensemble d'analyse intermédiaire de l'HFHo

L'effet de Repatha sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été démontré.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Repatha dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la dyslipidémie mixte.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Repatha dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypercholestérolémie.

Les données disponibles concernant l'utilisation de Repatha dans la population pédiatrique sont limitées. Quatorze patients adolescents âgés de ≥ 12 à < 18 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été inclus dans des essais cliniques. Globalement, aucune différence en matière de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre les patients adolescents et adultes dans le contexte de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 140 mg ou de 420 mg de Repatha à des adultes sains, le pic médian de concentration sérique a été atteint en 3 à 4 jours. Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 140 mg, la C_{max} moyenne (ET) était de 13,0 (10,4) µg/mL et l'ASC_{der} moyenne (ET) de 96,5 (78,7) jours•µg/mL. Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 420 mg, la C_{max} moyenne (ET) était de 46,0 (17,2) µg/mL et l'ASC_{der} moyenne (ET) de 842 (333) jours•µg/mL. Trois doses sous-cutanées de 140 mg étaient bioéquivalentes à une dose sous-cutanée unique de 420 mg. D'après des modèles pharmacocinétiques, la biodisponibilité absolue après une injection sous-cutanée s'établissait à 72 %.

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 420 mg, le volume de distribution moyen (ET) à l'état d'équilibre était estimé à 3,3 (0,5) L, ce qui suggère que la distribution tissulaire de l'evolocumab est limitée.

Biotransformation

Repatha est composé uniquement d'acides aminés et de glucides, comme les immunoglobulines natives, et il est peu probable qu'il soit éliminé par le métabolisme hépatique. Son métabolisme et son élimination devraient suivre les voies de clairance de l'immunoglobuline pour aboutir à une dégradation en petits peptides et en acides aminés individuels.

Élimination

La demi-vie efficace de l'evolocumab a été estimée entre 11 et 17 jours.

Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) prenant des doses élevées de statines, l'exposition systémique à l'evolocumab était légèrement inférieure à celle observée chez les sujets recevant des doses faibles à modérées de statines (ratio de l'ASC_{der} 0,74 [IC à 90 % 0,29-1,9]). Une augmentation d'environ 20 % de la clairance, en partie médiée par les statines qui accroissent la concentration en PCSK9, a été observée mais sans impact indésirable sur l'effet pharmacodynamique de l'evolocumab sur les lipides. L'analyse pharmacocinétique de la population n'a révélé aucune différence notable concernant la concentration sérique d'evolocumab chez les patients présentant une hypercholestérolémie (familiale ou non) traités concomitamment par des statines.

Linéarité/non-linéarité

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 420 mg, la clairance systémique moyenne (ET) a été estimée à 12 (2) mL/h. Dans des études cliniques avec administration sous-cutanée répétée sur 12 semaines, une augmentation de l'exposition proportionnelle à la dose a été observée avec des doses de 140 mg et plus. Une accumulation de l'ordre du double ou du triple environ des concentrations sériques résiduelles (C_{min} (ET) 7,21 (6,6)) a été observée après administration de 140 mg toutes les deux semaines ou après administration de 420 mg une fois par mois (C_{min} (ET) 11,2 (10,8)), et les concentrations sériques résiduelles étaient proches de l'état d'équilibre après 12 semaines de traitement.

Aucune modification des concentrations sériques liée à la durée de traitement n'a été observée sur une période de 124 semaines.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'analyse pharmacocinétique de la population portant sur des données intégrées provenant d'essais cliniques sur Repatha n'a pas révélé de différence dans la pharmacocinétique de l'evolocumab entre les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et les patients ne souffrant pas d'insuffisance rénale. Repatha n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir la rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). L'administration sous-cutanée d'une dose unique de 140 mg de Repatha a été étudiée chez huit patients souffrant d'insuffisance hépatique légère, chez huit patients présentant une insuffisance hépatique modérée et chez huit sujets sains. L'exposition à l'evolocumab s'est avérée être environ 40 à 50 % inférieure à celle observée chez les sujets sains. Cependant, les taux initiaux de PCSK9, ainsi que le degré et le délai de neutralisation de la PCSK9 étaient similaires entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et les volontaires sains. Cela s'est traduit par un délai de neutralisation et un degré de réduction du LDL-C similaires, en valeurs absolues. Repatha n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir la rubrique 4.4).

Poids corporel

Lors de l'analyse pharmacocinétique, le poids corporel a été une covariable significative influençant les concentrations minimales de l'evolocumab, cependant sans impact sur la réduction des taux de LDL-C. Après une administration répétée de 140 mg toutes les 2 semaines, les concentrations minimales à la semaine 12 ont été, respectivement, 147% plus élevées et 70% plus faibles chez les patients de 69 kg et 93 kg que celle d'un sujet type de 81 kg. Une influence moindre du poids corporel a été notée avec des doses d'evolocumab sous-cutanées répétées de 420 mg administrées mensuellement.

Autres populations particulières

Les analyses pharmacocinétiques de la population suggèrent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge, de l'origine ethnique ou du sexe. La pharmacocinétique de l'evolocumab était influencée par le poids corporel sans toutefois aucun effet notable sur la réduction du taux de LDL-C. Par conséquent, aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction du poids corporel.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'evolocumab n'était pas carcinogène chez le hamster à des expositions bien supérieures à celles reçue par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois. Le potentiel mutagène de l'evolocumab n'a pas été évalué.

Chez le hamster et le singe cynomolgus à des expositions bien supérieures à celles reçues par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois, aucun effet sur la fertilité des mâles comme des femelles n'a été observé.

Chez le singe cynomolgus, à des expositions bien supérieures à celles reçues par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois, aucun effet sur le développement embryo-fœtal ou post-natal (jusqu'à l'âge de 6 mois) n'a été observé.

Hormis une diminution de la Réponse Anticorps Dépendante aux lymphocytes T chez le singe cynomolgus immunisé contre la KLH (hémocyanine de patelle) après 3 mois de traitement par evolocumab, aucun effet indésirable n'a été constaté chez le hamster (jusqu'à 3 mois) et chez le singe cynomolgus (jusqu'à 6 mois) à des expositions bien supérieures à celles reçues par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois. L'effet pharmacologique escompté de réduction des taux sériques de LDL-C et de cholestérol total a été observé dans le cadre de ces études et était réversible après l'arrêt du traitement.

En association avec la rosuvastatine pendant 3 mois, aucun effet indésirable n'a été noté chez le singe cynomolgus à des expositions bien supérieures à celles reçues par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois. Les réductions des taux sériques de LDL-C et de cholestérol total étaient plus prononcées que celles observées précédemment sous evolocumab seul, et étaient réversibles après arrêt du traitement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Proline
Acide acétique glacial
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l’absence d’études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage d’origine à l’abri de la lumière.

Une fois sorti du réfrigérateur, Repatha peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) dans son emballage d'origine et doit être utilisé dans les 7 jours.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

1 mL de solution dans une seringue préremplie à usage unique en verre de type I avec une aiguille en acier inoxydable de calibre 27 G.

Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex, voir la rubrique 4.4).

Boîte contenant une seringue préremplie.

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Avant administration, la solution doit être inspectée visuellement. Ne pas injecter la solution si celle-ci contient des particules ou si elle est trouble ou décolorée. Afin d'éviter une gêne au point d'injection, laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante (sans dépasser 25°C) avant de procéder à l'injection. Injecter tout le contenu de la seringue préremplie.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK BREDA
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1016/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir la rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 140 mg d'evolocumab dans 1 mL de solution.

Repatha est un anticorps monoclonal IgG2 humain produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection) (Sureclick).

La solution est claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particules.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

Repatha est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Repatha est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

L'effet de Repatha sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé.

4.2 Posologie et mode d'administration

Avant de débuter le traitement par Repatha, certaines causes secondaires de l'hyperlipidémie ou de la dyslipidémie mixte (ex. : syndrome néphrotique, hypothyroïdie) doivent être exclues.

Posologie

Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte chez l'adulte
La dose recommandée de Repatha est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes.

Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans
La dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines de traitement, en l'absence de réponse cliniquement significative, la fréquence d'administration peut être portée à 420 mg toutes les deux semaines. Les patients sous aphérèse peuvent commencer le traitement à raison de 420 mg toutes les deux semaines afin de le faire correspondre à leur calendrier d'aphérèse.

Patients insuffisants rénaux
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ; voir la rubrique 4.4 pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2).

Patients insuffisants hépatiques
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère; voir la rubrique 4.4 pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée et sévère.

Patients âgés (≥ 65 ans)
Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Repatha chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies dans l'indication d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité de Repatha chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies dans l'indication d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Repatha doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les sites d'injection doivent être alternés et le produit ne doit pas être injecté dans des régions où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. Repatha ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

La dose de 420 mg une fois par mois ou toutes les deux semaines doit être administrée en utilisant trois stylos préremplis dans un délai de 30 minutes.

Repatha peut être auto-administré par le patient après avoir reçu une formation adéquate. L'administration de Repatha peut également être effectuée par des personnes formées à l'administration du produit.

Chaque stylo prérempli est à usage unique.

Pour plus d'instructions concernant l'administration, voir la rubrique 6.6 et le mode d'emploi fourni dans l'emballage.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance rénale

Les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (définie par un DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2) n'ont pas été étudiés (voir la rubrique 5.3). Repatha doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, une réduction de l'exposition totale à l'evolocumab a été observée, ce qui pourrait entraîner une diminution de l'effet sur la réduction du LDL-C. Par conséquent, une surveillance étroite peut être justifiée chez ces patients.

Les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'ont pas été étudiés (voir la rubrique 5.3). Repatha doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Caoutchouc naturel sec

Le capuchon de l'aiguille du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), ce qui peut entraîner des réactions allergiques.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est considéré essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle n'a été réalisée avec Repatha.

L'interaction pharmacocinétique entre les statines et l'evolocumab a été évaluée lors des essais cliniques avec Repatha. Une augmentation d'environ 20 % de la clairance de l'evolocumab a été observée chez les patients traités conjointement par statines. Cette augmentation de la clairance, en partie médiée par les statines, accroît la concentration de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), ce qui n'a pas eu d'impact négatif sur l'effet pharmacodynamique de l'evolocumab sur les lipides. Aucun ajustement posologique de statines n'est nécessaire lorsqu'elles sont utilisées en association avec Repatha.

Aucune étude sur les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre Repatha et des médicaments hypolipémiants autres que des statines et l'ézétimibe n'a été menée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Repatha chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct ou indirect sur la reproduction (voir la rubrique 5.3).

Repatha ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état de santé de la patiente ne nécessite un traitement par evolocumab.

Allaitement

Aucune donnée n’est disponible concernant le passage de l’evolocumab dans le lait maternel humain.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d’interrompre l’allaitement soit d’interrompre le traitement/de s’abstenir de traiter par Repatha en prenant en compte le bénéfice de l’allaitement pour l’enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de l'evolocumab sur la fertilité humaine. Les études menées chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité avec un niveau d'exposition, objectivé par l’aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (ASC), bien plus élevé que chez les patients recevant de l'evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois (voir la rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Repatha n’a aucun effet ou qu’un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment rapportés au cours des essais pivots portant sur l'hypercholestérolémie primaire et sur la dyslipidémie mixte, aux doses recommandées, étaient une rhinopharyngite (4,8 %), une infection des voies respiratoires supérieures (3,2 %), des dorsalgies (3,1 %), des arthralgies (2,2 %), la grippe (2,3 %), et des nausées (2,1 %). Le profil de sécurité dans la population présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote était cohérent avec celui démontré au sein de la population atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte.

Tableau résumé des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés lors des essais pivots contrôlés menés chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire, de dyslipidémie mixte et chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le tableau 1 ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

Tableau 1. Effets indésirables observés sous Repatha

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	Grippe	Fréquent
	Rhinopharyngite	Fréquent
	Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent
Affections du système immunitaire	Éruption cutanée	Fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgie	Fréquent
	Arthralgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection[1]	Fréquent

[1]Voir la rubrique Description de certains effets indésirables

Description de certains effets indésirables

Réactions au site d'injection
Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient un érythème, une douleur et une ecchymose au site d'injection.

Population pédiatrique

Les données concernant l'administration de Repatha chez l'enfant sont limitées. Quatorze patients âgés de ≥ 12 à < 18 ans souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été inclus dans des études cliniques. Aucune différence en matière de tolérance n'a été constatée entre les patients adolescents et adultes dans le contexte de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

La sécurité et l'efficacité de Repatha au sein de la population pédiatrique atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte n'ont pas été établies.

Sujets âgés

Bien qu'aucun problème de sécurité n'ait été observé chez des patients de plus de 75 ans, les données sont limitées dans cette tranche d'âge.

Parmi les 6026 patients inclus dans des essais cliniques avec Repatha, 1779 (30 %) avaient ≥ 65 ans, et 223 (4 %) avaient ≥ 75 ans. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre ces patients et des patients plus jeunes.

Immunogénicité

Dans des études cliniques, 0,1 % des patients (7 patients sur 4846 atteints d'hyperlipidémie primaire et de dyslipidémie mixte, et aucun des 80 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote) traités par au moins une dose de Repatha ont développé des anticorps de liaison (4 d'entre eux présentaient une positivité transitoire). Chez les patients dont le sérum a été testé positif aux anticorps de liaison, la présence d'anticorps neutralisants a également été évaluée et aucun des patients ne présentait d'anticorps neutralisants. La présence d'anticorps de liaison anti-evolocumab n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou la sécurité de Repatha.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun effet indésirable n'a été observé dans les études menées chez l'animal à des expositions pouvant être jusqu'à 300 fois supérieures à celles des patients traités par Repatha à raison de 420 mg une fois par mois.

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage de Repatha. En cas de surdosage, il convient de traiter les symptômes et de mettre en place des mesures de soutien si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents modifiant les lipides, Code ATC : C10AX13

Mécanisme d'action

L'evolocumab se lie de manière sélective à la PCSK9 et empêche sa forme circulante de se lier au récepteur des lipoprotéines de faible densité (LDLR) situé à la surface des cellules hépatiques, empêchant ainsi la dégradation du LDLR induite par la PCSK9. L'augmentation des taux de LDLR hépatiques se traduit ainsi par une diminution du LDL-cholestérol sérique (LDL-C).

Effets pharmacodynamiques

Dans le cadre des essais cliniques, Repatha a permis de réduire les valeurs de PCSK9 non liée, de LDL-C, de cholestérol total (CT), d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a), et d'accroître les taux de HDL-C et d'ApoA1 chez des patients présentant une hypercholestérolémie primaire et une dyslipidémie mixte.

Une administration sous-cutanée unique de Repatha de 140 mg ou de 420 mg a entraîné une suppression maximale de la PCSK9 non liée circulante en 4 heures, suivie d'une réduction du taux de LDL-C atteignant un nadir moyen aux jours 14 et 21, respectivement. Les modifications des taux de PCSK9 non liée et de lipoprotéines sériques étaient réversibles lors de l'interruption du traitement par Repatha. Aucune augmentation des taux de PCSK9 non liée ou de LDL-C au-dessus de la valeur initiale n'a été observée au cours de la période de sevrage de l'evolocumab, ce qui suggère qu'aucun mécanisme de compensation visant à accroître la production de PCSK9 et de LDL-C ne se met en œuvre pendant le traitement.

Les administrations sous-cutanées de 140 mg toutes les deux semaines et de 420 mg une fois par mois étaient équivalentes en termes de réduction moyenne du taux de LDL-C (moyenne des semaines 10 et 12) se traduisant par une baisse de 57 à 72 % par rapport à la valeur initiale versus placebo. Le traitement par Repatha a entraîné une réduction similaire du taux de LDL-C lorsqu'il était utilisé seul ou en association avec un autre traitement hypolipémiant. L'effet de la réduction du taux de LDL-C est maintenu ; la plus longue durée mesurée était de 112 semaines.

Efficacité clinique dans les cas d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte

Une réduction du taux de LDL-C d'environ 55 % à 75 % a été obtenue avec Repatha dès la semaine 1 et maintenue pendant le traitement à long terme. La réponse maximale était généralement obtenue en 1

à 2 semaines après administration de la dose (140 mg toutes les deux semaines et 420 mg une fois par mois).

Chez 80 à 85 % des patients traités par l'une ou l'autre de ces deux doses, Repatha a démontré une réduction ≥ 50 % du taux de LDL-C (moyenne des semaines 10 et 12). Jusqu'à 99 % des patients traités par l'une ou l'autre de ces deux doses de Repatha ont atteint un taux de LDL-C < 2,6 mmol/L et jusqu'à 95 % d'entre eux sont parvenus à un taux de LDL-C < 1,8 mmol/L (moyenne des semaines 10 et 12).

À l'une ou l'autre de ces deux doses, Repatha était efficace dans tous les sous-groupes par rapport au placebo et à l'ézétimibe, sans qu'aucune différence notable ne soit observée entre les sous-groupes quels que soient l'âge, l'origine ethnique, le sexe, la zone géographique, l'indice de masse corporelle, le niveau de risque tel que défini par le National Cholesterol Education Program, le tabagisme, les facteurs de risque de coronaropathie existants, les antécédents familiaux de coronaropathie précoce, le statut de tolérance au glucose (diabète de type 2, syndrome métabolique, ou aucune de ces deux pathologies), l'hypertension, la fréquence d'administration et le dosage des statines, le taux initial de PCSK-9 non liée, le taux initial de LDL-C et de TG.

Repatha a permis une réduction des valeurs de LDL-C, de non-HDL-C, d'Apo B, de CT ,de Lp(a), de VLDL-C, de TG, de CT/HDL-C et d'ApoB/ApoA1, et une augmentation du taux de HDL-C chez les patients atteints de dyslipidémie mixte.

Repatha était supérieur à l'ézétimibe en matière de réduction des valeurs de LDL-C, de cholestérol total CT, d'ApoB, de non HDL-C, de Lp(a), de CT/HDL-C et d'ApoB/ApoA1.

Association avec une statine, avec ou sans autre traitement hypolipémiant

LAPLACE-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle pendant 12 semaines chez 1896 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte, qui ont reçu Repatha en association avec une statine (rosuvastatine, simvastatine ou atorvastatine). Repatha a été comparé à un placebo pour les groupes rosuvastatine et simvastatine, et à un placebo et à l'ézétimibe pour le groupe atorvastatine.

Repatha a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo dans les groupes rosuvastatine et simvastatine et par rapport à un placebo et à l'ézétimibe pour le groupe atorvastatine ($p < 0,001$). Repatha a réduit de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a) et a accru le taux de HDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo dans les groupes rosuvastatine et simvastatine ($p < 0,05$) et a réduit de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1 et de Lp(a), par rapport au placebo et à l'ézétimibe dans le groupe atorvastatine ($p < 0,001$) (voir les tableaux 2 et 3).

RUTHERFORD-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre placebo, de 12 semaines, incluant 329 patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et traités par hypolipémiants. Repatha a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo ($p < 0,001$). Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a) et a accru les taux de HDL-C et d'ApoA1 entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo ($p < 0,05$) (voir le tableau 2).

Tableau 2 : Effets du traitement par Repatha comparé au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 (%, IC 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	CT/ HDL-C %	ApoB/ ApoA1 %
LAPLACE-2 (HDM) (ensemble des groupes sous rosuvastatine, simvastatine et atorvastatine)	140 mg Q2S (N = 555)	-72[b] (-75, -69)	-60[b] (-63, -58)	-56[b] (-58, -53)	-41[b] (-43, -39)	-30[b] (-35, -25)	-18[b] (-23, -14)	6[b] (4, 8)	-17[b] (-22, -13)	3[b] (1, 5)	-45[b] (-47, -42)	-56[b] (-59, -53)
	420 mg 1 x/mois (N = 562)	-69[b] (-73, -65)	-60[b] (-63, -57)	-56[b] (-58, -53)	-40[b] (-42, -37)	-27[b] (-31, -24)	-22[b] (-28, -17)	8[b] (6, 10)	-23[b] (-28, -17)	5[b] (3, 7)	-46[b] (-48, -43)	-58[b] (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HFHe)	140 mg Q2S (N = 110)	-61[b] (-67, -55)	-56[b] (-61, -51)	-49[b] (-54, -44)	-42[b] (-46, -38)	-31[b] (-38, -24)	-23[b] (-29, -16)	8[b] (4, 12)	-23[b] (-29, -15)	7[a] (3, 12)	-47[b] (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg 1 x/mois (N = 110)	-66[b] (-72, -61)	-60[b] (-65, -55)	-55[b] (-60, -50)	-44[b] (-48, -40)	-31[b] (-38, -24)	-16[b] (-23, -8)	9[b] (5, 14)	-17[b] (-24, -9)	5[a] (1, 9)	-49[b] (-54, -44)	-56[b] (-61, -50)

Légende : Q2S = une fois toutes les 2 semaines, HDM = hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte ; HFHe = hypercholestérolémie familiale hétérozygote ; [a] valeur p < 0,05 par comparaison avec le placebo.
[b] valeur p < 0,001 par comparaison avec le placebo.

Patients intolérants aux statines

GAUSS-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre ézétimibe pendant 12 semaines, chez 307 patients intolérants aux statines ou ne tolérant pas une dose efficace de statine. Repatha a réduit significativement le taux de LDL-C par rapport à l'ézétimibe (p < 0,001). Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1 et de Lp(a), entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport à l'ézétimibe (p < 0,001) (voir le tableau 3).

Traitement en l'absence de statine

MENDEL-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle, contre placebo et ézétimibe pendant 12 semaines, évaluant Repatha chez 614 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. Repatha a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo et à l'ézétimibe (p < 0,001). Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1 et de Lp(a), entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport à un placebo et à l'ézétimibe (p < 0,001) (voir le tableau 3).

Tableau 3 : Effets du traitement par Repatha comparé à l'ézétimibe chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 (%, IC 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	CT/ HDL-C %	ApoB/ ApoA1 %
LAPLACE-2 (HDM) (tous les groupes sous atorvastatine)	140 mg Q2S (N = 219)	-43[c] (-50, -37)	-34[c] (-39, -30)	-34[c] (-38, -30)	-23[c] (-26, -19)	-30[c] (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7[c] (4, 10)	-2 (-9, 5)	7[c] (4, 9)	-27[c] (-30, -23)	-38[c] (-42, -34)
	420 mg 1 x/mois (N = 220)	-46[c] (-51, -40)	-39[c] (-43, -34)	-40[c] (-44, -36)	-25[c] (-29, -22)	-33[c] (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8[c] (5, 12)	-8 (-21, -5)	7[c] (2, 11)	-30[c] (-34, -26)	-42[c] (-47, -38)
GAUSS-2 (intolérants aux statines)	140 mg Q2S (N = 103)	-38[b] (-44, -33)	-32[b] (-36, -27)	-32[b] (-37, -27)	-24[b] (-28, -20)	-24[b] (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5[a] (2, 9)	-27[b] (-32, -23)	-35[b] (-40, -30)
	420 mg 1 x/mois (N = 102)	-39[b] (-44, -35)	-35[b] (-39, -31)	-35[b] (-40, -30)	-26[b] (-30, -23)	-25[b] (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30[b] (-35, -25)	-36[b] (-42, -31)
MENDEL-2 (traitement en l'absence de statine)	140 mg Q2S (N = 153)	-40[b] (-44, -37)	-36[b] (-39, -32)	-34[b] (-37, -30)	-25[b] (-28, -22)	-22[b] (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6[a] (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29[b] (-32, -26)	-35[b] (-39, -31)
	420 mg 1 x/mois (N = 153)	-41[b] (-44, -37)	-35[b] (-38, -33)	-35[b] (-38, -31)	-25[b] (-28, -23)	-20[b] (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4[a] (1, 7)	-28[b] (-31, -24)	-37[b] (-41, -32)

Légende : Q2S = une fois toutes les 2 semaines, HDM = Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte, [a] valeur p < 0,05 par comparaison avec l'ézétimibe, [b] valeur p < 0,001 par comparaison avec l'ézétimibe, [c] valeur p nominale < 0,001 par comparaison avec l'ézétimibe.

Efficacité à long terme dans les cas d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte

DESCARTES était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre placebo pendant 52 semaines, incluant 901 patients présentant une hyperlipidémie, traités par une modification de leur régime alimentaire seule, par atorvastatine, ou par une association atorvastatine-ézétimibe. Repatha 420 mg une fois par mois a réduit de manière significative le taux de LDL-C par rapport à la valeur initiale à 52 semaines par rapport au placebo (p < 0,001). Les effets du traitement ont été maintenus sur un an comme démontré par la baisse du taux de LDL-C entre la semaine 12 et la semaine 52. La réduction du taux de LDL-C entre la valeur initiale et la semaine 52 par rapport au groupe placebo était homogène entre tous les traitements de fond hypolipémiants optimisés pour réduire le taux de LDL-C et le risque cardiovasculaire.

Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a), et a augmenté les taux de HDL-C et d'ApoA1 à la semaine 52 par rapport au placebo (p < 0,001) (voir le tableau 4).

Tableau 4 : Effets du traitement par Repatha comparé au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 52 (%, IC 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	CT/ HDL-C %	ApoB/ ApoA1 %
DESCARTES	420 mg 1 x/mois (N = 599)	-59[b] (-64, -55)	-50[b] (-54, -46)	-44[b] (-48, -41)	-33[b] (-36, -31)	-22[b] (-26, -19)	-29[b] (-40, -18)	5[b] (3, 8)	-12[b] (-17, -6)	3[a] (1, 5)	-37[b] (-40, -34)	-46[b] (-50, -43)

Légende : [a] valeur p nominale < 0,001 par comparaison avec le placebo, [b] valeur p < 0,001 par comparaison avec le placebo.

OSLER et OSLER-2 sont deux études d'extension en ouvert (EEO), randomisées et contrôlées, actuellement en cours, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de Repatha chez des patients ayant terminé le traitement dans le cadre d'une étude « parent ». Dans chaque étude d'extension, les patients étaient randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir soit Repatha et le traitement standard (groupe evolocumab), soit le traitement standard seul (groupe témoin) pendant la première année de l'étude. À la fin de la première année (semaine 52 dans l'étude OSLER et semaine 48 dans l'étude OSLER-2), les patients pouvaient recevoir un traitement par Repatha seul ;

pendant cette période, tous les patients pouvaient recevoir Repatha en ouvert soit pour quatre années supplémentaires (OSLER), soit pour une année supplémentaire (OSLER-2).

Au total, 1324 patients ont participé à l'étude OSLER. Repatha 420 mg une fois par mois a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la semaine 12 et la semaine 52 par rapport au groupe témoin (valeur p nominale < 0,001). Les effets du traitement ont été maintenus pendant plus de 124 semaines comme démontré par la réduction du taux de LDL-C entre la semaine 12 de l'étude parent et la semaine 112 de l'extension en ouvert. Au total, 2928 patients ont été inclus dans l'étude OSLER-2. Repatha a réduit significativement le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la semaine 12 par rapport au groupe témoin (valeur p nominale < 0,001). Les effets du traitement ont été maintenus comme démontré par la réduction du taux de LDL-C entre la semaine 12 et la semaine 24 de l'EEO. Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a), et a augmenté les taux de HDL-C et d'ApoA1 entre la valeur initiale et la semaine 52 dans l'étude OSLER, entre la valeur initiale et la semaine 24 dans l'étude OSLER-2, par rapport au groupe témoin (p < 0,001). Le taux de LDL-C et les autres paramètres lipidiques sont revenus aux valeurs initiales mesurées au début des études OSLER ou OSLER-2 dans les 12 semaines suivant l'arrêt du traitement par Repatha, sans signe de rebond.

L'étude TAUSSIG est une étude d'extension multicentrique menée en ouvert, d'une durée de 5 ans actuellement en cours, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de Repatha, comme traitement adjuvant à d'autres traitements hypolipémiants, chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère, notamment l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Au total 102 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère et 96 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été inclus dans l'étude TAUSSIG. Tous les patients de l'étude ont été initialement traités par Repatha 420 mg une fois par mois, à l'exception de ceux traités par aphérèse lors de l'inclusion, qui ont commencé par recevoir Repatha 420 mg toutes les deux semaines. La fréquence d'administration chez les patients non traités par aphérèse a pu être augmentée à 420 mg toutes les deux semaines selon la réponse observée (taux de LDL-C et de PCSK9). L'utilisation à long terme de Repatha a démontré un effet thérapeutique durable prouvé par la réduction du taux de LDL-C chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère (tableau 5).

Les modifications des autres paramètres lipidiques (CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C et ApoB/ApoA1) ont également démontré l'effet durable de l'administration de Repatha sur le long terme chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère.

Tableau 5 : Effet de Repatha sur le taux de LDL-C chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère – modification médiane en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 36 de l'EEO

Population de patients (N)	Semaine 12 de l'EEO (n = 16)	Semaine 24 de l'EEO (n = 8)	Semaine 36 de l'EEO (n = 5)
HF sévère (N = 102)	-47	-45	-48

Légende : EEO = étude d'extension en ouvert, N (n) = nombre de patients évaluables (N) et patients dont les taux de LDL étaient disponibles lors d'une visite spécialement prévue (n) pour l'ensemble d'analyse intermédiaire de l'hypercholestérolémie familiale sévère

La pertinence clinique, y compris la sécurité à long terme, d'un taux durablement très bas de LDL-C (en l'occurrence < 0,65 mmol/L [< 25 mg/dL]) n'a pas encore été établie. Les données disponibles démontrent qu'il n'existe aucune différence significative sur le plan clinique entre les profils de sécurité des patients dont les taux de LDL-C sont inférieurs à 0,65 mmol/L et ceux présentant des taux de LDL-C plus élevés, voir la rubrique 4.8.

Efficacité clinique dans les cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote

L'étude TESLA était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre placebo pendant 12 semaines, chez 49 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote âgés de 12 à 65 ans. Repatha 420 mg une fois par mois, en complément à d'autres traitements hypolipémiants (ex. : statines, chélateurs des acides biliaires), a diminué significativement les taux de LDL-C et d'ApoB à la semaine 12 par rapport au placebo ($p < 0,001$) (tableau 6). Les modifications des autres paramètres lipidiques (CT, non-HDL-C, CT/HDL-C et ApoB/ApoA1) ont également démontré l'effet thérapeutique de l'administration de Repatha chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Tableau 6 : Effets du traitement par Repatha comparé au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 12 (%, IC à 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	CT/ HDL-C %	ApoB/ ApoA1 %
TESLA (HFHo)	420 mg 1 x/mois (N = 33)	-32[b] (-45, -19)	-30[a] (-42, -18)	-23[b] (-35, -11)	-27[a] (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0.1 (-9, 9)	0.3 (-15, -16)	-26[a] (-38, -14)	-28[a] (-39, -17)

Légende : HFHo = hypercholestérolémie familiale homozygote ; [a] valeur p nominale < 0,001 par comparaison avec le placebo ; [b] valeur p < 0,001 par comparaison avec le placebo.

Efficacité à long terme dans les cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote

Dans l'étude TAUSSIG, l'utilisation à long terme de Repatha a démontré un effet thérapeutique durable mis en évidence par la réduction du taux de LDL-C chez environ 20 à 30 % des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote non traités par aphérèse et chez environ 15 à 25 % des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote traités par aphérèse (tableau 7). Les modifications des autres paramètres lipidiques (CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C et ApoB/ApoA1) ont également démontré l'effet durable de l'administration de Repatha sur le long terme chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Les réductions du taux de LDL-C et les modifications des autres paramètres lipidiques chez 13 patients adolescents (âgés de ≥ 12 à < 18 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote étaient comparables à celles observées dans la population globale des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote.

Tableau 7 : Effet de Repatha sur le taux de LDL-C chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote – modification moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 36 de l'EEO

Population de patients (N)	Semaine 12 de l'EEO	Semaine 24 de l'EEO	Semaine 36 de l'EEO
HFHo (N = 96)	-20 (n = 70)	-23 (n = 46)	-24 (n = 30)
Non traités par aphérèse (N = 65)	-22 (n = 46)	-24 (n = 33)	-24 (n = 27)
Traités par aphérèse (N = 31)	-17 (n = 24)	-20 (n = 13)	-21 (n = 3)

Légende : EEO = étude d'extension menée en ouvert. N (n) = nombre de patients évaluables (N) et patients dont les taux de LDL étaient disponibles lors d'une visite spécialement prévue (n) pour l'ensemble d'analyse intermédiaire de l'HFHo

L'effet de Repatha sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été démontré.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Repatha dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la dyslipidémie mixte.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Repatha dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypercholestérolémie.

Les données disponibles concernant l'utilisation de Repatha dans la population pédiatrique sont limitées. Quatorze patients adolescents âgés de ≥ 12 à < 18 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été inclus dans des essais cliniques. Globalement, aucune différence en matière de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre les patients adolescents et adultes dans le contexte de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 140 mg ou de 420 mg de Repatha à des adultes sains, le pic médian de concentration sérique a été atteint en 3 à 4 jours. Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 140 mg, la C_{max} moyenne (ET) était de 13,0 (10,4) µg/mL et l'ASC_{der} moyenne (ET) de 96,5 (78,7) jours•µg/mL. Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 420 mg, la C_{max} moyenne (ET) était de 46,0 (17,2) µg/mL et l'ASC_{der} moyenne (ET) de 842 (333) jours•µg/mL. Trois doses sous-cutanées de 140 mg étaient bioéquivalentes à une dose sous-cutanée unique de 420 mg. D'après des modèles pharmacocinétiques, la biodisponibilité absolue après une injection sous-cutanée s'établissait à 72 %.

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 420 mg, le volume de distribution moyen (ET) à l'état d'équilibre était estimé à 3,3 (0,5) L, ce qui suggère que la distribution tissulaire de l'evolocumab est limitée.

Biotransformation

Repatha est composé uniquement d'acides aminés et de glucides, comme les immunoglobulines natives, et il est peu probable qu'il soit éliminé par le métabolisme hépatique. Son métabolisme et son élimination devraient suivre les voies de clairance de l'immunoglobuline pour aboutir à une dégradation en petits peptides et en acides aminés individuels.

Élimination

La demi-vie efficace de l'evolocumab a été estimée entre 11 et 17 jours.

Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) prenant des doses élevées de statines, l'exposition systémique à l'evolocumab était légèrement inférieure à celle observée chez les sujets recevant des doses faibles à modérées de statines (ratio de l'ASC_{der} 0,74 [IC à 90 % 0,29-1,9]). Une augmentation d'environ 20 % de la clairance, en partie médiée par les statines qui accroissent la concentration en PCSK9, a été observée mais sans impact indésirable sur l'effet pharmacodynamique de l'evolocumab sur les lipides. L'analyse pharmacocinétique de la population n'a révélé aucune différence notable concernant la concentration sérique d'evolocumab chez les patients présentant une hypercholestérolémie (familiale ou non) traités concomitamment par des statines.

Linéarité/non-linéarité

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 420 mg, la clairance systémique moyenne (ET) a été estimée à 12 (2) mL/h. Dans des études cliniques avec administration sous-cutanée répétée sur 12 semaines, une augmentation de l'exposition proportionnelle à la dose a été observée avec des doses de 140 mg et plus. Une accumulation de l'ordre du double ou du triple environ des concentrations sériques résiduelles (C_{min} (ET) 7,21 (6,6)) a été observée après administration de 140 mg toutes les deux semaines ou après administration de 420 mg une fois par mois (C_{min} (ET) 11,2 (10,8)), et les concentrations sériques résiduelles étaient proches de l'état d'équilibre après 12 semaines de traitement.

Aucune modification des concentrations sériques liée à la durée de traitement n'a été observée sur une période de 124 semaines.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'analyse pharmacocinétique de la population portant sur des données intégrées provenant d'essais cliniques sur Repatha n'a pas révélé de différence dans la pharmacocinétique de l'evolocumab entre les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et les patients ne souffrant pas d'insuffisance rénale. Repatha n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir la rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). L'administration sous-cutanée d'une dose unique de 140 mg de Repatha a été étudiée chez huit patients souffrant d'insuffisance hépatique légère, chez huit patients présentant une insuffisance hépatique modérée et chez huit sujets sains. L'exposition à l'evolocumab s'est avérée être environ 40 à 50 % inférieure à celle observée chez les sujets sains. Cependant, les taux initiaux de PCSK9, ainsi que le degré et le délai de neutralisation de la PCSK9 étaient similaires entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et les volontaires sains. Cela s'est traduit par un délai de neutralisation et un degré de réduction du LDL-C similaires, en valeurs absolues. Repatha n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir la rubrique 4.4).

Poids corporel

Lors de l'analyse pharmacocinétique, le poids corporel a été une covariable significative influençant les concentrations minimales de l'evolocumab, cependant sans impact sur la réduction des taux de LDL-C. Après une administration répétée de 140 mg toutes les 2 semaines, les concentrations minimales à la semaine 12 ont été, respectivement, 147% plus élevées et 70% plus faibles chez les patients de 69 kg et 93 kg que celle d'un sujet type de 81 kg. Une influence moindre du poids corporel a été notée avec des doses d'evolocumab sous-cutanées répétées de 420 mg administrées mensuellement.

Autres populations particulières

Les analyses pharmacocinétiques de la population suggèrent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge, de l'origine ethnique ou du sexe. La pharmacocinétique de l'evolocumab était influencée par le poids corporel sans toutefois aucun effet notable sur la réduction du taux de LDL-C. Par conséquent, aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction du poids corporel.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'evolocumab n'était pas carcinogène chez le hamster à des expositions bien supérieures à celles reçue par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois. Le potentiel mutagène de l'evolocumab n'a pas été évalué.

Chez le hamster et le singe cynomolgus à des expositions bien supérieures à celles reçues par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois, aucun effet sur la fertilité des mâles comme des femelles n'a été observé.

Chez le singe cynomolgus, à des expositions bien supérieures à celles reçues par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois, aucun effet sur le développement embryo-fœtal ou post-natal (jusqu'à l'âge de 6 mois) n'a été observé.

Hormis une diminution de la Réponse Anticorps Dépendante aux lymphocytes T chez le singe cynomolgus immunisé contre la KLH (hémocyanine de patelle) après 3 mois de traitement par evolocumab, aucun effet indésirable n'a été constaté chez le hamster (jusqu'à 3 mois) et chez le singe cynomolgus (jusqu'à 6 mois) à des expositions bien supérieures à celles reçues par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois. L'effet pharmacologique escompté de réduction des taux sériques de LDL-C et de cholestérol total a été observé dans le cadre de ces études et était réversible après l'arrêt du traitement.

En association avec la rosuvastatine pendant 3 mois, aucun effet indésirable n'a été noté chez le singe cynomolgus à des expositions bien supérieures à celles reçues par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois. Les réductions des taux sériques de LDL-C et de cholestérol total étaient plus prononcées que celles observées précédemment sous evolocumab seul, et étaient réversibles après arrêt du traitement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Proline
Acide acétique glacial
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l’absence d’études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage d’origine à l’abri de la lumière.

Une fois sorti du réfrigérateur, Repatha peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) dans son emballage d'origine et doit être utilisé dans les 7 jours.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

1 mL de solution dans un stylo prérempli à usage unique contenant une seringue en verre de type I avec une aiguille en acier inoxydable de calibre 27 G.

Le capuchon de l'aiguille du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex, voir la rubrique 4.4).

Boîtes de un, deux, trois ou conditionnement multiple de six (3 x 2) stylos prérempli.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Avant administration, la solution doit être inspectée visuellement. Ne pas injecter la solution si celle-ci contient des particules ou si elle est trouble ou décolorée. Afin d'éviter une gêne au point d'injection, laisser le stylo prérempli atteindre la température ambiante (sans dépasser 25°C) avant de procéder à l'injection. Injecter tout le contenu du stylo prérempli. Le stylo prérempli est conçu pour délivrer l'intégralité du contenu sous forme de dose fixe.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK BREDA
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1016/002 - 1 stylo prérempli
EU/1/15/1016/003 - 2 stylos prérempli
EU/1/15/1016/004 - 3 stylos prérempli
EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) stylos prérempli (conditionnement multiple)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants du principe actif d'origine biologique
Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
USA

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Pays-Bas

Amgen Technology Ireland (ADL)
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Repatha 140 mg solution injectable en seringue préremplie
evolocumab

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue préremplie contient 140 mg de evolocumab dans 1 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Proline, acide acétique glacial, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.
1 seringue préremplie.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Contient du latex, lire la notice avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l’emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S’IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1016/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D’UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Repatha 140 seringue

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Repatha 140 mg solution injectable
evolocumab

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Repatha 140 mg solution injectable
evolocumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DU STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli
evolocumab

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque stylo prérempli contient 140 mg de evolocumab dans 1 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Proline, acide acétique glacial, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.
1 stylo prérempli SureClick.
2 stylos prérempli SureClick.
3 stylos prérempli SureClick.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Contient du latex, lire la notice avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l’emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S’IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1016/002
EU/1/15/1016/003
EU/1/15/1016/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D’UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Repatha 140 stylo

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DU STYLO PRÉREMPLI (sans Blue Box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli
evolocumab

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque stylo prérempli contient 140 mg de evolocumab dans 1 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Proline, acide acétique glacial, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.
2 stylos prérempli SureClick. Elément d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Contient du latex, lire la notice avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l’emballage extérieur d’origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S’IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1016/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D’UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Repatha 140 stylo

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETIQUETAGE DU STYLO PRÉREMPLI EN MULTIPACK (avec Blue Box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli
evolocumab

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque stylo prérempli SureClick contient 140 mg de evolocumab dans 1 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Proline, acide acétique glacial, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.
Conditionnement multiple: 6 (3 boîtes de 2) stylos prérempli s SureClick.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Contient du latex, lire la notice avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1016/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Repatha 140 stylo

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE DU STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Repatha 140 mg solution injectable
evolocumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Repatha 140 mg solution injectable en seringue préremplie
evolocumab

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Repatha et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Repatha
3. Comment utiliser Repatha
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Repatha
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Repatha et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Repatha et comment agit-il ?

Repatha est un médicament qui réduit les taux de 'mauvais' cholestérol, un type de graisses/lipides, dans le sang.

Repatha contient la substance active evolocumab, un anticorps monoclonal (une classe de protéine spécifique conçue pour se lier à une molécule-cible dans le corps). Evolocumab est conçu pour se lier à une protéine appelée PCSK9 qui affecte la capacité du foie à assimiler le cholestérol. En se liant et en inhibant PCSK9, le médicament augmente la quantité de cholestérol entrant dans le foie et diminue donc le taux de cholestérol dans le sang.

Repatha est utilisé chez des patients qui ne parviennent pas à réguler leur taux de cholestérol avec un régime alimentaire hypocholestérolémiant seul. Vous devez toutefois poursuivre votre régime hypocholestérolémiant pendant que vous prenez ce médicament.

Dans quel cas Repatha est-il utilisé ?

Repatha est utilisé en association à un régime hypocholestérolémiant :
- Si vous êtes un adulte présentant un taux de cholestérol sanguin élevé (hypercholestérolémie primaire [hypercholestérolémie hétérozygote familiale et non familiale] ou dyslipidémie mixte). Il est administré :
  - en association avec une statine ou un autre médicament hypocholestérolémiant, si la dose maximale de statine ne permet pas de réduire suffisamment votre taux de cholestérol,

- seul ou en association avec d'autres médicaments hypocholestérolémiants lorsque les statines n'agissent pas bien ou ne peuvent être utilisées.

- Si vous avez 12 ans ou plus et un taux de cholestérol sanguin élevé lié à une maladie particulière qui touche votre famille (hypercholestérolémie familiale homozygote ou HFHo). Il est administré :
  - en association avec d'autres traitements hypocholestérolémiants.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Repatha ?

N'utilisez jamais Repatha si vous êtes allergique à l'evolocumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Repatha si vous souffrez :
- d'une affection hépatique,
- de problèmes rénaux graves.

Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie en verre est fabriqué à partir de caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), ce qui peut entraîner des réactions allergiques.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Repatha n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 18 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire et de la dyslipidémie mixte.

L'utilisation de Repatha n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 12 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Autres médicaments et Repatha

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Repatha n'a pas été étudié chez la femme enceinte. On ignore si Repatha est dangereux pour l'enfant à naître.

Informez votre médecin si vous planifiez une grossesse, si vous pensez être enceinte ou tombez enceinte pendant le traitement par Repatha.

On ignore si Repatha est excrété dans le lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, il est important de le signaler à votre médecin. Votre médecin vous aidera ainsi à décider si vous devez arrêter l'allaitement ou interrompre le traitement par Repatha en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour le nourrisson et du bénéfice du traitement par Repatha pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Repatha n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Repatha contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c’est-à-dire qu’il est essentiellement « sans sodium » et n'a normalement aucun impact sur un régime alimentaire pauvre en sodium.

3. Comment utiliser Repatha ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Repatha est administré sous forme d'injection sous la peau (voie sous-cutanée).

La dose recommandée dépend de la condition sous-jacente :
- dans les cas d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte, la dose est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois.
- dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote, la dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines, votre médecin peut décider d'augmenter la dose à 420 mg toutes les deux semaines. Si vous êtes également traité(e) par aphérèse, une technique similaire à la dialyse au cours de laquelle le cholestérol et certaines autres graisses sont éliminés de votre sang, votre médecin peut décider de commencer votre traitement par une dose de 420 mg toutes les deux semaines afin que celle-ci coïncide avec votre traitement par aphérèse.

Si votre médecin vous a prescrit une dose de 420 mg, vous devez utiliser trois seringues préremplies car chaque seringue préremplie contient 140 mg de médicament. Après avoir atteint la température ambiante, toutes les injections doivent être administrées dans un délai de 30 minutes.

Si votre médecin décide que vous ou votre soignant pouvez pratiquer les injections de Repatha, vous ou votre soignant devrez suivre une formation sur la façon de préparer et d'injecter correctement Repatha. N'essayez pas d'injecter Repatha tant que vous n'avez pas été formé(e) sur la manière de le faire par votre médecin ou votre infirmier/ère.

Lisez le mode d'emploi détaillé figurant à la fin de cette notice pour savoir comment conserver, préparer et vous administrer Repatha correctement à domicile.

Avant de commencer le traitement par Repatha, vous devez suivre un régime hypocholestérolémiant afin de réduire votre taux de cholestérol. Vous devez poursuivre votre régime hypocholestérolémiant pendant le traitement par Repatha.

Si votre médecin a prescrit Repatha ainsi qu'un autre médicament hypocholestérolémiant, suivez ses instructions concernant la manière de prendre ces médicaments ensemble. Dans ce cas, veuillez lire également les instructions relatives à la posologie qui figurent dans la notice de cet autre médicament.

Si vous avez utilisé plus de Repatha que vous n’auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez d’utiliser Repatha

Prenez Repatha dès que possible après avoir oublié la dose. Puis, contactez votre médecin qui vous dira quand prendre la dose suivante, et respectez les nouvelles instructions données par votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10
- Grippe (température élevée, mal de gorge, écoulement nasal, toux et frissons)
- Rhume classique, se traduisant par un écoulement nasal, un mal de gorge ou une sinusite (rhinopharyngite ou infections des voies respiratoires supérieures)
- Nausées
- Mal de dos
- Douleurs articulaires (arthralgies)
- Réactions au site d'injection, rougeur, ecchymose ou douleur
- Éruption cutanée

Peu fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- Urticaire, boutons rouges qui démangent sur la peau.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Repatha ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage extérieur après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Votre seringue préremplie peut être laissée en dehors du réfrigérateur jusqu'à atteindre la température ambiante (jusqu'à 25°C) avant l'injection. Cela permettra une injection plus confortable. Une fois sorti du réfrigérateur, Repatha peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) dans son emballage d'origine et doit être utilisé dans les 7 jours.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Repatha
- La substance active est l'evolocumab. Chaque seringue préremplie contient 140 mg d'evolocumab dans 1 mL de solution.
- Les autres composants sont : proline, acide acétique glacial, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Qu’est-ce que Repatha et contenu de l’emballage extérieur

Repatha est une solution claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particules. N’utilisez pas ce médicament si vous remarquez une décoloration ou si la solution présente de gros grumeaux, des paillettes ou des particules de couleur.

Chaque boîte contient une seringue préremplie à usage unique.

Titulaire de l’autorisation de mise sur le marché et fabricant :
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Titulaire de l’autorisation de mise sur le marché :
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Fabricant :
Amgen Technology Ireland
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l’autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 5125 501

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta
Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tel: +47 23308000

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (1) 562 57 20

Ireland
Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 33 321 13 22

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

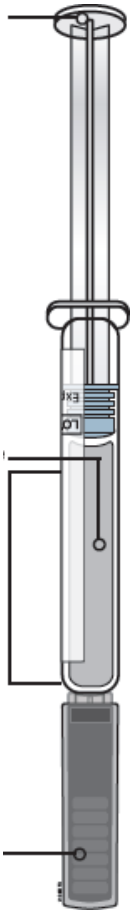
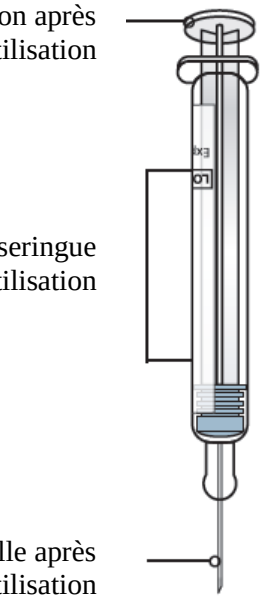
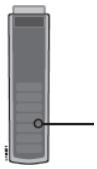
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Mode d’emploi:
Seringue préremplie de Repatha à usage unique

Schéma des différentes parties

Avant utilisation	Après utilisation
Tige du piston Médicament Corps de la seringue Avec capuchon de l’aiguille gris 	Piston après utilisation Corps de la seringue après utilisation Aiguille après utilisation   Sans capuchon de l’aiguille gris

L’aiguille se trouve à l’intérieur.

Important

Avant d'utiliser une seringue préremplie de Repatha à usage unique, veuillez lire ces informations importantes:

- Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre de seringues préremplies de Repatha nécessaires à votre dose. Si vous injectez plus d'une seringue préremplie de Repatha**,** après qu'elles aient atteint la température ambiante, toutes les injections doivent être administrées dans un délai de 30 minutes.
- Conserver la seringue préremplie de Repatha dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière.
- La seringue préremplie de Repatha doit être conservée au réfrigérateur (2 à 8°C).
- Il est important que vous n'essayiez pas de vous injecter le médicament vous-même avant d'avoir été formé(e) par votre professionnel de santé.
- Le capuchon gris de l'aiguille de la seringue préremplie de Repatha est composé de caoutchouc naturel sec, fabriqué à partir de latex. Si vous êtes allergique au latex, veuillez en informer votre professionnel de santé.
- Tenir les seringues préremplies de Repatha hors de la vue et de la portée des enfants.

⊘ **ATTENTION**:

- ✘ N'utilisez pas la seringue préremplie de Repatha si l'emballage est ouvert ou endommagé.
- ✘ Ne congelez pas la seringue préremplie de Repatha ou n'utilisez pas une seringue qui a été congelée.
- ✘ N'utilisez pas la seringue préremplie de Repatha si elle est tombée sur une surface dure. Une partie de la seringue peut être cassée même si cela n'est pas apparent. Utilisez une nouvelle seringue préremplie de Repatha.
- ✘ Ne retirez pas le capuchon gris de l'aiguille de la seringue préremplie de Repatha avant d'être prêt(e) à procéder à l'injection.

Etape 1: Mise en place	
A	**Sortez la boîte de la seringue préremplie de Repatha du réfrigérateur et attendez 30 minutes.**

Patientez au moins 30 minutes afin que la seringue préremplie dans son emballage atteigne naturellement la température ambiante avant de pratiquer l'injection.

Vérifiez que le nom Repatha figure bien sur l'emballage.

⊘ **ATTENTION**:

- ✘ N'essayez pas de réchauffer la seringue préremplie de Repatha en utilisant une source de chaleur comme de l'eau chaude ou un four à micro-ondes par exemple.
- ✘ Ne laissez pas la seringue préremplie de Repatha exposée directement au soleil.
- ✘ Ne secouez pas la seringue préremplie de Repatha.

B	**Rassemblez tout le matériel nécessaire pour pratiquer l'injection.**

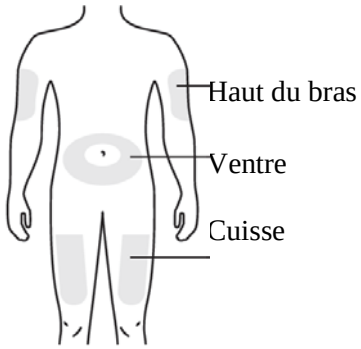
Lavez-vous soigneusement les mains au savon et à l'eau.

Sur une surface plane, propre et bien éclairée, placez :

- une seringue préremplie de Repatha dans son plateau
- des lingettes alcoolisées.
- du coton ou de la gaze.
- un pansement.
- un conteneur pour déchets tranchants.

⊘ **N'UTILISEZ PAS** la seringue préremplie de Repatha après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

C	**Choisissez votre site d'injection.**



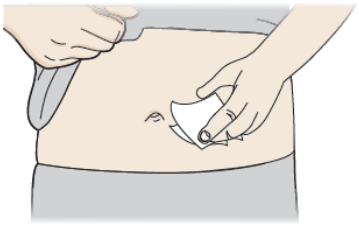
Vous pouvez utiliser:

- la cuisse.
- le ventre, au-delà de 5 centimètres autour du nombril.
- la partie externe du haut du bras (uniquement si l'injection est réalisée par une tierce personne).

⊘ **N'INJECTEZ PAS** le médicament dans des régions où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. Évitez d'injecter dans les zones comportant des cicatrices ou des vergetures.

Choisissez un site différent à chaque fois que vous pratiquez une auto-injection. Si vous avez besoin d'utiliser le même site d'injection, assurez-vous simplement qu'il ne s'agit pas exactement du même endroit que celui que vous avez utilisé la dernière fois.

D	**Nettoyez votre site d'injection.**

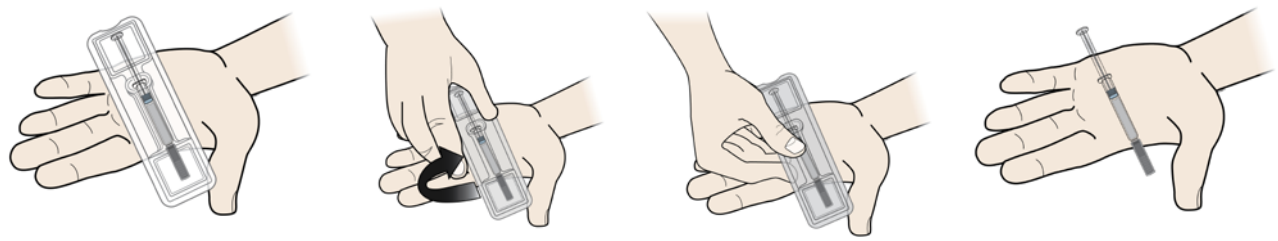


Nettoyez le site d'injection avec une lingette alcoolisée. Laissez sécher votre peau avant de pratiquer l'injection.

⊘ **NE TOUCHEZ PLUS** cette zone de la peau avant d'effectuer l'injection.

E	**Retirez la seringue préremplie du plateau.**

Retournez le plateau Appuyez doucement



Pour sortir la seringue:

- Enlevez le papier du plateau.
- Placez le plateau dans votre main.
- Retournez le plateau et appuyez doucement sur le centre à l'arrière du plateau pour en faire sortir la seringue.
- Si la seringue préremplie ne sort pas du plateau, appuyez doucement sur l'arrière du plateau.

⊘ **ATTENTION**

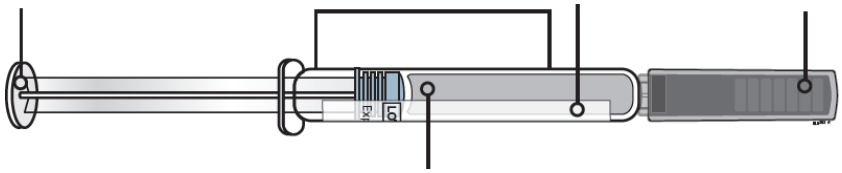
- ✘ Ne saisissez pas et ne tirez pas la seringue préremplie par la tige du piston ou par le capuchon gris de l'aiguille. Cela pourrait endommager la seringue.
- ✘ Ne retirez pas le capuchon gris de l'aiguille de la seringue préremplie avant d'être prêt(e) à procéder à l'injection.

Tenez toujours la seringue préremplie par le corps de la seringue.

F	**Inspectez le médicament et la seringue**

Etiquette de la seringue comportant la date d'expiration

Tige du piston Corps de la seringue Avec le capuchon gris de l'aiguille



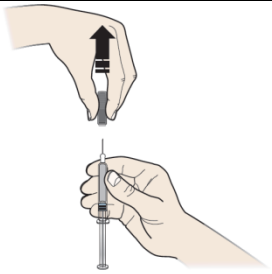
Médicament

Tenez toujours la seringue préremplie par le corps de la seringue.
Vérifiez que :

- Le nom Repatha est indiqué sur l'étiquette de la seringue préremplie.
- Le médicament dans la seringue préremplie est clair à opalescent, incolore à légèrement jaune.

⊘ **N'UTILISEZ PAS** la seringue préremplie si :

- ✘ une partie de la seringue préremplie semble fissurée ou cassée.
- ✘ il manque le capuchon gris de l'aiguille ou si celui-ci n'est pas correctement en place.
- ✘ le médicament est décoloré ou contient de gros grumeaux, des paillettes ou des particules de couleur.
- ✘ la date de péremption indiquée sur la seringue préremplie est dépassée.

Étape 2 : Préparation	
A	**Retirez avec précaution le capuchon gris de l'aiguille en veillant à ne pas vous piquer.**
1.  Il est normal de voir une goutte de médicament à l'extrémité de l'aiguille.	2. Placez immédiatement le capuchon dans le conteneur à déchets tranchants.

⊘ **ATTENTION:**

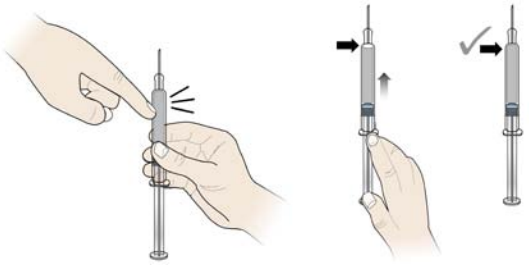
- ✘ Ne tordez pas et ne pliez pas le capuchon gris de l'aiguille. Cela pourrait endommager l'aiguille.
- ✘ Ne remettez pas le capuchon gris de l'aiguille sur la seringue préremplie.

B	**Éliminez la bulle d'air.**

Vous remarquerez peut-être la présence d'une bulle d'air dans la seringue préremplie de Repatha.

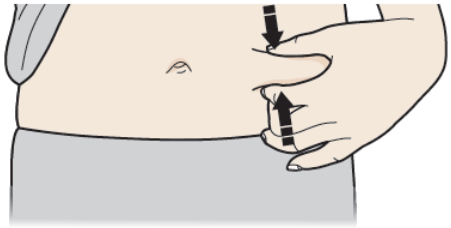
Si une bulle d'air est présente :

- Tenez la seringue préremplie en dirigeant l'aiguille vers le haut.
- Tapotez doucement le corps de la seringue avec vos doigts jusqu'à ce que la bulle d'air remonte vers le haut de la seringue.
- Poussez lentement et doucement la tige du piston pour chasser l'air de la seringue préremplie. Faites très attention de ne pas faire sortir de médicament.



⊘ **NE TAPOTEZ PAS** l'aiguille de la seringue.

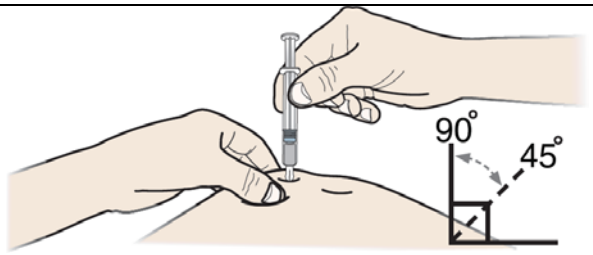
C	**PINCEZ votre site d'injection pour créer une surface ferme.**



Pincez la peau fermement entre le pouce et les autres doigts pour créer une zone d'environ 5 centimètres de largeur.

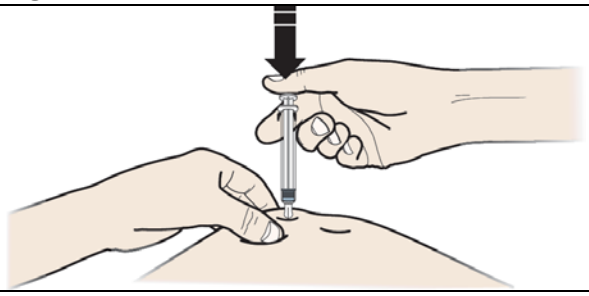
Il est important de conserver la peau pincée pendant l'injection.

Etape 3: Injection	
A	**Maintenez la peau PINCÉE. Insérez l'aiguille dans la peau selon un angle de 45 à 90 degrés.**

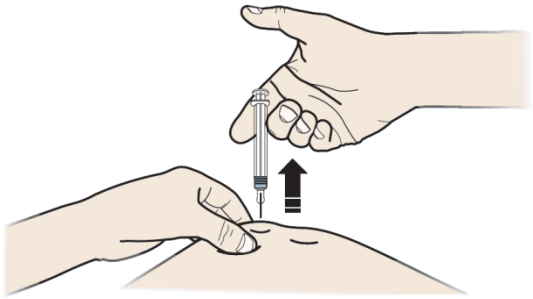


⊘ **NE PLACEZ PAS** votre doigt sur la tige du piston pendant que vous insérez l'aiguille.

B	**En appliquant une pression lente et constante, POUSSEZ la tige du piston jusqu'au bout, jusqu'à ce que la seringue soit vide.**



C	**Une fois la seringue vide, RELÂCHEZ votre pouce, et retirez doucement la seringue de votre peau.**



⊘ **NE REMETTEZ PAS** le capuchon gris de l'aiguille sur la seringue après l'injection.

Etape 4: Fin	
A	**Placez immédiatement la seringue usagée dans le conteneur à déchets tranchants.**

Discutez avec votre professionnel de santé de l'élimination adéquate. Il peut exister des recommandations locales d'élimination.

⊘ **NE RÉUTILISEZ PAS** la seringue usagée.

⊘ **N'UTILISEZ PAS** le médicament restant dans la seringue usagée.

⊘ **NE RECYCLEZ PAS** la seringue ou le conteneur à déchets tranchants et ne les jetez pas avec les déchets ménagers.

Tenir les seringues et les conteneurs à déchets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

B	**Examinez le site d'injection.**

En cas de saignement, appuyez un morceau de coton ou de gaze sur le site d'injection. Appliquez un pansement si nécessaire.

⊘ **NE FROTTEZ PAS** le site d'injection.

Notice : Information de l'utilisateur

Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli
evolocumab

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Repatha et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Repatha
3. Comment utiliser Repatha
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Repatha
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Repatha et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Repatha et comment agit-il ?

Repatha est un médicament qui réduit les taux de 'mauvais' cholestérol, un type de graisses/lipides, dans le sang.

Repatha contient la substance active evolocumab, un anticorps monoclonal (une classe de protéine spécifique conçue pour se lier à une molécule-cible dans le corps). Evolocumab est conçu pour se lier à une protéine appelée PCSK9 qui affecte la capacité du foie à assimiler le cholestérol. En se liant et en inhibant PCSK9, le médicament augmente la quantité de cholestérol entrant dans le foie et diminue donc le taux de cholestérol dans le sang.

Repatha est utilisé chez des patients qui ne parviennent pas à réguler leur taux de cholestérol avec un régime alimentaire hypocholestérolémiant seul. Vous devez toutefois poursuivre votre régime hypocholestérolémiant pendant que vous prenez ce médicament.

Dans quel cas Repatha est-il utilisé ?

Repatha est utilisé en association à un régime hypocholestérolémiant :
- Si vous êtes un adulte présentant un taux de cholestérol sanguin élevé (hypercholestérolémie primaire [hypercholestérolémie hétérozygote familiale et non familiale] ou dyslipidémie mixte). Il est administré :
  - en association avec une statine ou un autre médicament hypocholestérolémiant, si la dose maximale de statine ne permet pas de réduire suffisamment votre taux de cholestérol,

- seul ou en association avec d'autres médicaments hypocholestérolémiants lorsque les statines n'agissent pas bien ou ne peuvent être utilisées.

- Si vous avez 12 ans ou plus et un taux de cholestérol sanguin élevé lié à une maladie particulière qui touche votre famille (hypercholestérolémie familiale homozygote ou HFHo). Il est administré :
  - en association avec d'autres traitements hypocholestérolémiants.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Repatha ?

N'utilisez jamais Repatha si vous êtes allergique à l'evolocumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Repatha si vous souffrez :
- d'une affection hépatique,
- de problèmes rénaux graves.

Le capuchon de l'aiguille du stylo prérempli est fabriqué à partir de caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), ce qui peut entraîner des réactions allergiques.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Repatha n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 18 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire et de la dyslipidémie mixte.

L'utilisation de Repatha n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 12 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Autres médicaments et Repatha

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Repatha n'a pas été étudié chez la femme enceinte. On ignore si Repatha est dangereux pour l'enfant à naître.

Informez votre médecin si vous planifiez une grossesse, si vous pensez être enceinte ou tombez enceinte pendant le traitement par Repatha.

On ignore si Repatha est excrété dans le lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, il est important de le signaler à votre médecin. Votre médecin vous aidera ainsi à décider si vous devez arrêter l'allaitement ou interrompre le traitement par Repatha en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour le nourrisson et du bénéfice du traitement par Repatha pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Repatha n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Repatha contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c’est-à-dire qu’il est essentiellement « sans sodium » et n'a normalement aucun impact sur un régime alimentaire pauvre en sodium.

3. Comment utiliser Repatha ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Repatha est administré sous forme d'injection sous la peau (voie sous-cutanée).

La dose recommandée dépend de la condition sous-jacente :
- dans les cas d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte, la dose est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois.
- dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote, la dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines, votre médecin peut décider d'augmenter la dose à 420 mg toutes les deux semaines. Si vous êtes également traité(e) par aphérèse, une technique similaire à la dialyse au cours de laquelle le cholestérol et certaines autres graisses sont éliminés de votre sang, votre médecin peut décider de commencer votre traitement par une dose de 420 mg toutes les deux semaines afin que celle-ci coïncide avec votre traitement par aphérèse.

Si votre médecin vous a prescrit une dose de 420 mg, vous devez utiliser trois seringues préremplies car chaque seringue préremplie contient 140 mg de médicament. Après avoir atteint la température ambiante, toutes les injections doivent être administrées dans un délai de 30 minutes.

Si votre médecin décide que vous ou votre soignant pouvez pratiquer les injections de Repatha, vous ou votre soignant devrez suivre une formation sur la façon de préparer et d'injecter correctement Repatha. N'essayez pas d'injecter Repatha tant que vous n'avez pas été formé(e) sur la manière de le faire par votre médecin ou votre infirmier/ère.

Lisez le mode d'emploi détaillé figurant à la fin de cette notice pour savoir comment conserver, préparer et vous administrer Repatha correctement à domicile.

Avant de commencer le traitement par Repatha, vous devez suivre un régime hypocholestérolémiant afin de réduire votre taux de cholestérol. Vous devez poursuivre votre régime hypocholestérolémiant pendant le traitement par Repatha.

Si votre médecin a prescrit Repatha ainsi qu'un autre médicament hypocholestérolémiant, suivez ses instructions concernant la manière de prendre ces médicaments ensemble. Dans ce cas, veuillez lire également les instructions relatives à la posologie qui figurent dans la notice de cet autre médicament.

Si vous avez utilisé plus de Repatha que vous n’auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez d’utiliser Repatha

Prenez Repatha dès que possible après avoir oublié la dose. Puis, contactez votre médecin qui vous dira quand prendre la dose suivante, et respectez les nouvelles instructions données par votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10
- Grippe (température élevée, mal de gorge, écoulement nasal, toux et frissons)
- Rhume classique, se traduisant par un écoulement nasal, un mal de gorge ou une sinusite (rhinopharyngite ou infections des voies respiratoires supérieures)
- Nausées
- Mal de dos
- Douleurs articulaires (arthralgies)
- Réactions au site d'injection, rougeur, ecchymose ou douleur
- Éruption cutanée

Peu fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- Urticaire, boutons rouges qui démangent sur la peau.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Repatha ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage extérieur après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Votre stylo prérempli peut être laissé en dehors du réfrigérateur jusqu'à atteindre la température ambiante (jusqu'à 25°C) avant l'injection. Cela permettra une injection plus confortable. Une fois sorti du réfrigérateur, Repatha peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) dans son emballage d'origine et doit être utilisé dans les 7 jours.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Repatha
- La substance active est l'evolocumab. Chaque stylo prérempli SureClick contient 140 mg d'evolocumab dans 1 mL de solution.
- Les autres composants sont : proline, acide acétique glacial, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Qu’est-ce que Repatha et contenu de l’emballage extérieur

Repatha est une solution claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particules. N’utilisez pas ce médicament si vous remarquez une décoloration ou si la solution présente de gros grumeaux, des paillettes ou des particules de couleur.

Chaque boîte contient un, deux, trois ou six stylos préremplis SureClick à usage unique.

Titulaire de l’autorisation de mise sur le marché et fabricant :
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Titulaire de l’autorisation de mise sur le marché :
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Fabricant :
Amgen Technology Ireland
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l’autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 5125 501

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta
Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tel: +47 23308000

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (1) 562 57 20

Ireland
Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 33 321 13 22

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

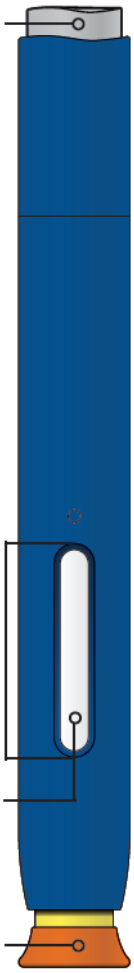
Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Mode d’emploi :
Stylo prérempli de Repatha à usage unique

Schéma des différentes parties

Avant utilisation



Après utilisation

L’aiguille se trouve à l’intérieur.

Important

Avant d'utiliser un stylo prérempli de Repatha, veuillez lire ces informations importantes :

- Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre de stylos préremplis de Repatha nécessaires à votre dose. Si vous injectez plus d'un stylo prérempli de Repatha**,** après qu'ils aient atteint la température ambiante, toutes les injections doivent être administrées dans un délai de 30 minutes.
- Conserver le stylo prérempli de Repatha dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
- Le stylo prérempli de Repatha doit être conservé au réfrigérateur (2 à 8°C).
- Il est important que vous n'essayiez pas de vous injecter le médicament à moins d'y avoir été formé(e) par votre professionnel de santé.
- Le capuchon orange du stylo prérempli de Repatha contient une protection d'aiguille (située à l'intérieur du capuchon) qui se compose de caoutchouc naturel sec, fabriqué à partir de latex. Si vous êtes allergique au latex, veuillez en informer votre professionnel de santé.
- Tenir les stylos préremplis de Repatha hors de la vue et de la portée des enfants.

⊘ **ATTENTION** :

- ✘ Ne congelez pas le stylo prérempli de Repatha et n'utilisez pas un stylo qui a été congelé.
- ✘ Ne secouez pas le stylo prérempli de Repatha.
- ✘ Ne retirez pas le capuchon orange du stylo prérempli de Repatha avant d'être prêt(e) à procéder à l'injection.
- ✘ N'utilisez pas le stylo prérempli de Repatha s'il est tombé sur une surface dure. Une partie du stylo peut être cassée même si cela n'est pas apparent.
- ✘ N'utilisez pas le stylo prérempli de Repatha après la date de péremption.

Etape 1: Mise en place	
A	**Retirez un stylo prérempli de Repatha de la boîte.**
1.	Sortez le stylo prérempli de la boîte avec précaution.
2.	Remettez l'emballage d'origine et tout stylo prérempli non utilisé au réfrigérateur.
3.	Patientez au moins 30 minutes afin que le stylo prérempli atteigne naturellement la température ambiante avant de pratiquer l'injection.

⊘ **ATTENTION :**

- ✘ N'utilisez pas de source de chaleur, comme de l'eau chaude ou un four à micro-ondes, pour réchauffer le stylo prérempli.
- ✘ Ne laissez pas le stylo prérempli à la lumière directe du soleil.
- ✘ Ne secouez pas le stylo prérempli.
- ✘ Ne retirez pas le capuchon orange du stylo prérempli à ce stade.

B	**Inspectez le stylo prérempli de Repatha.**

Regardez l'aspect du médicament par la fenêtre du stylo.
Il doit être clair à opalescent, et incolore à légèrement jaune.

Vérifiez la date de péremption.

⊘ **N'UTILISEZ PAS** un stylo prérempli si :

- ✘ le médicament est trouble ou décoloré ou s'il contient de gros grumeaux, des paillettes ou des particules.
- ✘ une partie semble fissurée ou cassée.
- ✘ le stylo prérempli est tombé.
- ✘ il manque le capuchon orange ou si celui-ci n'est pas correctement en place.
- ✘ la date de péremption est dépassée.

Dans tous ces cas, utilisez un nouveau stylo prérempli.

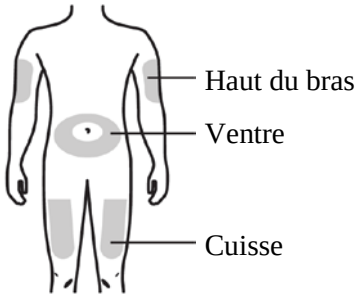
C	**Rassemblez tout le matériel nécessaire pour pratiquer l'injection.**

Lavez-vous soigneusement les mains au savon et à l'eau.

Sur une surface propre et bien éclairée, placez :

- un stylo prérempli neuf
- des lingettes alcoolisées.
- du coton ou de la gaze.
- un pansement.
- un conteneur à déchets tranchants.

D	**Préparez et nettoyez le site d'injection.**



Vous pouvez utiliser :

- la cuisse.
- le ventre, au-delà de 5 centimètres autour du nombril.
- la partie externe du haut du bras (uniquement si l'injection est réalisée par une tierce personne).

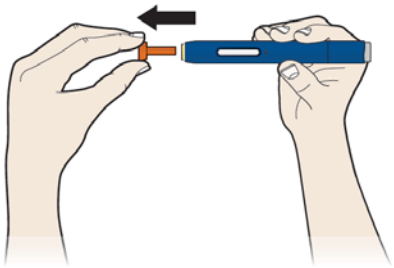
Nettoyez le site d'injection avec une lingette alcoolisée. Laissez sécher votre peau.

⊘ **NE TOUCHEZ PLUS** cette zone avant d'effectuer l'injection.

Choisissez un site différent à chaque fois que vous pratiquez une auto-injection. Si vous avez besoin d'utiliser le même site d'injection, assurez-vous simplement qu'il ne s'agit pas exactement du même endroit que celui que vous avez utilisé la dernière fois.

N'INJECTEZ PAS le médicament dans des régions où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. Évitez d'injecter dans les zones comportant des cicatrices ou des vergetures.

Etape 2: Préparation	
A	**Retirez le capuchon orange tout droit lorsque vous êtes prêt(e) à procéder à l'injection.**



Il est normal de voir une goutte de liquide à l'extrémité de l'aiguille ou au niveau de la protection jaune.

⊘ **ATTENTION** :

- ✘ Ne tordez pas et ne pliez pas le capuchon orange.
- ✘ Ne remettez pas le capuchon orange sur le stylo prérempli.
- ✘ Ne mettez pas vos doigts dans la protection jaune.

NE RETIREZ PAS le capuchon orange du stylo prérempli avant d'être prêt(e) à procéder à l'injection.

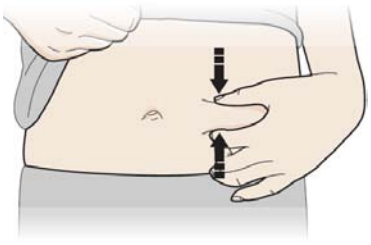
B	**Étirez ou pincez votre site d'injection pour créer une surface ferme.**

Méthode pour l'étirement

Étirez fermement la peau en écartant le pouce des autres doigts pour créer une zone d'environ 5 centimètres de largeur.

OU

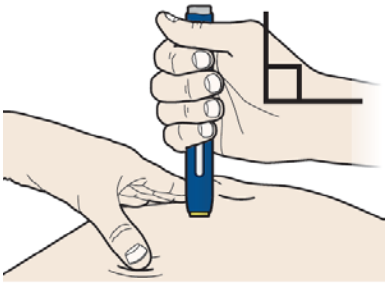
Méthode pour le pincement



Pincez la peau fermement entre le pouce et les autres doigts pour créer une zone d'environ 5 centimètres de largeur.

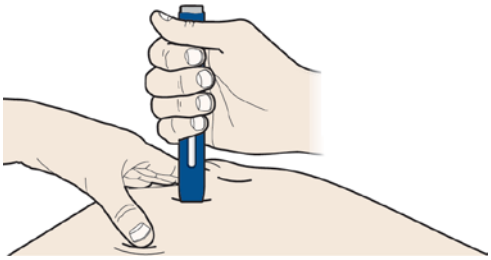
Il est important que la peau demeure étirée ou pincée pendant l'injection.

Etape 3: Injection	
A	**Maintenez l'étirement ou le pincement. Sans le capuchon orange, PLACEZ le stylo prérempli sur la peau à 90 degrés.**

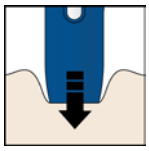


NE TOUCHEZ PAS encore le bouton-poussoir gris..

B	**APPUYEZ fermement le stylo prérempli sur la peau jusqu'à ce qu'il ne bouge plus.**

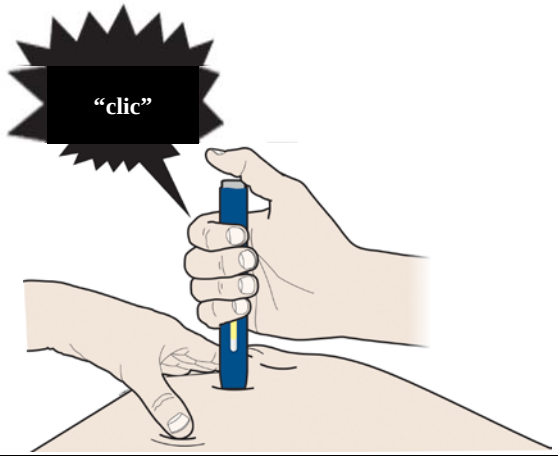


APPUYEZ

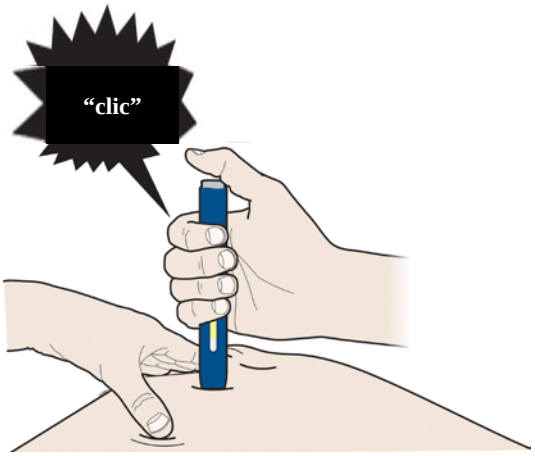


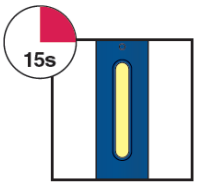
Vous devez appuyer au maximum mais **NE PAS** toucher le bouton-poussoir gris tant que vous n'êtes pas prêt(e) à procéder à l'injection.

C	**Lorsque vous êtes prêt(e) à procéder à l'injection, APPUYEZ sur le bouton-poussoir gris. Vous entendrez un « clic ».**

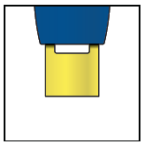


D	**Continuez à APPUYER sur la peau. Puis SOULEVEZ votre pouce. L'injection peut durer environ 15 secondes.**



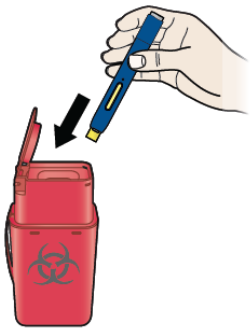


La fenêtre devient jaune une fois l’injection terminée.



REMARQUE : Lorsque vous retirez le stylo prérempli de votre peau, l'aiguille est automatiquement protégée.

Etape 4: Fin	
A	**Jetez le stylo prérempli usagé ainsi que le capuchon orange de l'aiguille.**



Jetez le stylo prérempli usagé ainsi que le capuchon orange dans un conteneur à déchets tranchants.

Discutez avec votre professionnel de santé de l'élimination adéquate. Il peut exister des recommandations locales d'élimination.

Tenir le stylo prérempli et le conteneur à déchets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

⊘ **ATTENTION :**

- ✘ Ne réutilisez pas le stylo prérempli.
- ✘ Ne remettez pas le capuchon du stylo prérempli et ne mettez pas vos doigts dans la protection jaune.
- ✘ Ne recyclez pas le stylo prérempli ou le conteneur à déchets tranchants et ne les jetez pas avec les déchets ménagers.

B	**Examinez le site d'injection.**

En cas de saignement, appuyez un morceau de coton ou de gaze sur le site d'injection. **NE FROTTEZ PAS** le site d'injection. Appliquez un pansement si nécessaire.